PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER HARNSÄUREAUSSCHEIDUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
GROSSHERZOGLICH BADISCHEN
UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE

VORGELEGT VON

DR. PHIL. ROLAND ABL
ASSISTENZARZT AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK ZU ROSTOCK

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913

PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER HARNSÄUREAUSSCHEIDUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
GROSSHERZOGLICH BADISCHEN
UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE

VORGELEGT VON

DR. PHIL. ROLAND ABL
ASSISTENZARZT AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK ZU ROSTOCK

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg
Dekan: Fleiner. Referent: Gottlieb.
1913

«Die Beeinflussung der endogenen Purinausscheidung durch Arzneimittel ist bisher systematisch nicht untersucht worden,« schreibt Wiechowski in der eben erschienenen 11. Auflage von Neubauer-Hupperts »Analyse des Harns«, Wiesbaden 1913. In vorliegender Veröffentlichung nun soll eine Reihe von Daten niedergelegt werden, die als orientierende Vorarbeit einer systematischen Untersuchung über die pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung beim Menschen gelten soll. Einzelbeobachtungen liegen in der Literatur zahlreich vor[1]). Sie wurden beigebracht in dem Für und Wider um eine der zahlreichen Theorien über den Ursprung der Harnsäure; wobei insbesondere Horbaczewskis Leukocytentheorie anregend gewirkt hat. Es soll hier nicht die Geschichte dieses interessanten Kapitels der Stoffwechsellehre erzählt werden, die bis zum Jahre 1902 in H. Wieners Monographie »Die Harnsäure«[2]) ausführlich und kritisch vorliegt. Nur sei darauf hingewiesen, daß alle Bestrebungen, aus physiologischer Betrachtungsweise heraus den Ort der Harnsäurebildung aufzuzeigen, sich nicht durchzusetzen vermochten, daß im Banne der Entdeckungen von E. Fischer und Kossel, die Konstitution der Purinkörper betreffend, von Minkowskis

1) Literaturzusammenstellung bei F. H. Ulrici, »Über pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung«. Inaug.-Dissertation Marburg 1901, Th. Brugsch und A. Schittenhelm, »Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen« 1910 und Neubauer-Huppert, »Analyse des Harns«, 11. Aufl., 1913, Bd. II, S. 914 ff.

2) Ergebnisse der Physiologie. Wiesbaden, Bd. I[1], S. 555.

Befunden bei Hypoxanthinverfütterung und denen Weintrauds bei Thymusverfütterung sich die Purinforschung nur noch von chemischen Gesichtspunkten leiten ließ. Durch Camerer[1]), Burian und Schur[2]) erfolgte die scharfe Trennung des Harnpurins in »endogenen« und »exogenen« Anteil. Es wurde gezeigt, daß sich die Zellkernsubstanzen in vitro abbauen ließen bis zur Harnsäure. Diesen Vorgang übertrug man auf den lebenden Organismus, nicht nur für den »endogenen«, auch für den »exogenen« Anteil. Unter Verquickung und Verallgemeinerung der Anschauungen derer, die in ihrem Bedürfnis physiologisch zu lokalisieren, die Leukocyten, die Muskeln, die Drüsen als Quelle der Harnsäure in Anspruch nahmen, gelangte man zu der heutigentags von der Mehrzahl der Forscher vertretenen Lehre vom oxydativen Ursprung der Harnsäure, welche also »auf Mauserungsvorgänge im Organismus selbst, in dessen Organen als Folge des Lebensprozesses und seiner Betätigung«[3]) zurückzuführen ist. Diese nichts präjudizierende Fassung scheint weniger der Ausdruck der Forschungsergebnisse, der fortgeschrittenen Erkenntnis der geheimnisvollen Welt des intermediären Stoffwechsels zu sein, als vielmehr ein Sichbescheiden; auch bei den reinsten Vertretern obiger Anschauung findet man Vermutungen geäußert über besonderes »Harnsäurebildungsvermögen der Leber und vielleicht des Darmes.« Auch Schittenhelm vermutete auf Grund seiner reichen Erfahrung mit Organversuchen, der öfteren Befunde von Harnsäure in hydrolysierten Därmen, der Untersuchungen an Eckschen Fistelhunden einen Zusammenhang zwischen der Funktion des Pfortadergebietes und der Größe der »endogenen« Harnsäuremenge[4]). Immerhin. »Die Lehre von der oxydativen Harnsäurebildung war eine so gut fundierte und brachte für so viele Tatsachen eine zureichende Erklärung, daß man glaubte, mit dieser vollkommen auszureichen«, schrieb H. Wiener 1902[5]) und seither ist sie weiter durch zahlreiche Arbeiten, die immer unter dem Gesichtspunkte der chemischen Konstitution unternommen und gedeutet wurden, ausgebaut worden.

---

1) Camerer, Beiträge zur Erforschung der stickstoffhaltigen Bestandteile des Urins usw. Zeitschr. f. Biologie 35, 206, (1897).

2) Burian und Schur, Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pflügers Arch. 80, 241, (1900) und dieselben, II. Untersuchung. Ebenda 87, 239, (1901).

3) Brugsch und Schittenhelm, a. a. O. S. 50.

4) Mündliche Mitteilung bei Gelegenheit des diesjährigen Kongresses für innere Medizin und spätere schriftliche Mitteilung.

5) a. a. O. S. 606.

Bis uns 1908 Arthur Nicolaier und Max Dohrn[1]) mit der harnsäurevermehrenden Wirkung des Atophans, der 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure bekannt machten. Über einhalbes Hundert Arbeiten sind seither über Atophan erschienen, ohne daß es gelungen wäre, aus unserer jetzigen Lehre heraus die Wirkungsweise erklären zu können. In einer der letzten Veröffentlichungen[2]) schreibt Schittenhelm: »Es scheint uns, als ob eine strikte Definierung der Atophanwirkung aus all diesen Versuchen außerordentlich schwierig ist. Der Umstand, daß die einzelnen Autoren, jeder für sich, eine andere Theorie der Wirkungsweise angibt, zeigt die Schwierigkeit eklatant. Uns scheint es, als ob zweifellos das Atophan eine recht beträchtliche Einwirkung auf den intermediären Stoffwechsel ausübt.« Und eben von diesem Gesichtspunkt aus, irgendwie ein weiteres Moment zutage zu fördern, als Beweis für eine tatsächliche Störung des intermediären Stoffwechsels, sind die meisten anderen Arbeiten auch unternommen worden. Ohne Ergebnis. Auch in unserem Laboratorium habe ich ein Jahr lang Fragestellungen in diesem Sinne bearbeitet[3]). Es drängt sich der Zweifel auf: Sind diese Fragesstellungen richtig? Sind wir nach dem Stand unseres Wissens berechtigt, so zu fragen? Auf jedem anderen Gebiet des Stoffwechsels beschränken wir uns darauf, Tatsachen zu verzeichnen; wir sehen hochkomplizierte chemische Individuen bei der Einverleibung in den Organismus verschwinden und sehen wenige tief abgebaute Bruchstücke in den Exkreten wieder ans Tageslicht treten. Auf diese wenigen Botschaften hin wagen wir es nicht, Aussagen zu machen über die Art der tiefgreifenden chemischen Umsetzungen, wir können eben nur die Tatsachen verzeichnen.

Weintraud stellte 1911 die Theorie von der Nierenwirkung des Atophan auf. Sie war eine Arbeitshypothese und hatte als solche ihren Zweck erfüllt. Ihr Wert scheint aber darin zu liegen, daß durch sie, im Gegensatz zu der rein chemischen Betrachtung des Purinproblems, hier wieder die physiologische in ihr Recht trat[4]).

---

1) Über die Wirkung der Chinolinkarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Archiv f. klin. Med. 93, S. 331.

2) A. Schittenhelm und R. Ullmann, Über den Nukleinstoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 12, S. 360, 1913.

3) Veröffentlichung erfolgt an anderer Stelle.

4) An dieser Stelle möchte ich auf den Widerspruch hinweisen, der zwischen den in vorliegender Arbeit vertretenen Anschauungen und den neuerlichen Versuchen besteht, die Nierentheorie durch die Blutharnsäurebefunde zu stützen. Jeder, der sich mit Harnsäurenachweis im Blut abgemüht hat, weiß, daß es sich um Zufallsbefunde handelt; bei den neuen verbesserten Methoden um Zufalls-

Alle weiteren Untersuchungen wiesen mich auf den Verdauungskanal hin. Schon Weintraud hatte bei seinen Versuchen an Ratten mit Atophan stets Durchfälle erhalten, was ich auch später wiederholt bei Kaninchen feststellte. Eine einmalige größere Dosis, 3—5 g im Selbstversuch, überzeugt leicht von der Einwirkung auf den Darm, ein vernehmbares Gurren, eine vermehrte Peristaltik, die aber nach den Sensationen nicht der durch die Abführmittel erzielten gleicht. »Zuweilen wird beim Menschen nach Atophangebrauch leichterer Stuhlgang beobachtet.« Tiere mit Bauchfenster zeigten nach Atophan starke Hyperämie des Darmes, vermehrte Peristaltik, bedeutende Vermehrung des physiologischen Transsudates des Peritoneums. Weit deutlicher zeigten sich die Symptome der Hyperämie und der Hypersekretion des Darmes am Menschen, in einem Falle von Anus praeternaturalis. Auf dem diesjährigen Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden[1]) habe ich in dem Vortrag »Über die Beziehung zwischen Splanchnikustonus und Harnsäureausfuhr« auseinandergesetzt, was mich dazu brachte, die Gesetzmäßigkeit zwischen sekretorischer Erregung des Darmgebietes und damit der Durchblutung des Pfortadergebietes und der Harnsäureausfuhr aufzuzeigen. Wenn ich hierbei Sekretion und Zirkulation in Parallele setze, so bin ich doch weit entfernt, den Sekretionsvorgang als einfache Filtration aufzufassen. Die Untersuchungen von Ludwig und Rahn 1851 und Eckhard 1860 haben gezeigt, wie kompliziert die Verhältnisse für die Speicheldrüsen liegen. Wenn aber dort durch Erregung der sympathischen Elemente bei gleichzeitiger Gefäßkonstriktion eine Sekretion möglich ist, so handelt es sich um eine spärliche Absonderung eines dickflüssigen Speichels. Und es ist a priori einzusehen, daß ohne entsprechende Zufuhr von Nährmaterial mit dem Blutstrom es im höchsten Falle zur Liquidation des lokalen Zellbestandes kommen kann. Für einen zeitig protrahierten Vorgang, und nur von einem solchen können wir annehmen, daß er durch Zellschlacken im Urin zum Ausdruck kommt, werden wir nicht fehlgehen, eine entsprechende Zufuhr des Blutes vorauszusetzen. Ferner liegen die Ver-

befunde in quantitativer Beziehung. Für eine Verwertung der Befunde ist bei der Schwierigkeit der Methode Doppelanalyse, umfänglichstes Zahlenmaterial und Bestätigung durch zahlreiche Analytiker zu fordern. Und dies alles vorausgesetzt, wäre für vorliegendes Problem nichts, für die Gichtfrage wenig gewonnen. Wir fänden uns dann der Fragestellung wieder gegenüber, wie sie Minkowski in präziser Weise formuliert hat, in welcher Form kreist die Harnsäure oder ihre Vorstufen, die wir theoretisch fordern müssen und die unserem Nachweis entgeht.

1) Verhandlungen des Kongresses f. inn. Med. 1913, S. 187.

hältnisse für die Darmdrüsen anders. Reizung oder Durchschneidung der Vagi sind ohne Einfluß. Die einzige Beeinflussung der Darmsekretion ist gelungen durch Zerstörung der Fasern, die neben den Gefäßen zu den Darmschlingen verlaufen (Moreau)[1]), wobei es stets zu einer Lähmung der Gefäße kam, so daß die erzielte »paralytische Sekretion« (Hanau)[2]) und (Mendel)[3]) eben auch nur die Abhängigkeit der Sekretion von der Zirkulation dargetan hat.

Diese Überlegung und der Umstand, daß in der Tat der Durchblutungszustand in den meisten Fällen das augenfälligste Symptom ist, hat mich veranlaßt, die Harnsäureausfuhr in Parallele zu setzen zur Pfortaderdurchblutung und in letzter Linie zum Tonus des Eingeweidenervensystems. Man wird aber unschwer erkennen, daß ich, von ganz anderen Problemen ausgehend, durch meine Untersuchungen wider alles Erwarten dazu gekommen bin, die ursprüngliche Mareš'sche Theorie[4]) vom Ursprung der Harnsäure, mit neuen Beweismitteln zu stützen. Mareš selbst hatte seine Anschauungen unter der scheinbaren Wucht von Gegenbeweisen modifiziert, eingeschränkt[5]). Daß der Darm in Beziehung zur Harnsäure steht, wurde immer wieder von einzelnen Forschern unter Beibringung verschiedenster Beweismittel behauptet. So von Weintraud[6]), von Brandenburg[7]), der annahm, »daß die Harnsäurebildung in einer gewissen Abhängigkeit von der sekretorischen Tätigkeit des Darms stehe«, später von L. Hirschstein[8]); die Behauptung, daß das Sekret der Verdauungsdrüsen purinhaltig, hat sich für den normalen Organismus nicht bestätigen lassen[9]). Ich selbst habe zweimal in je 100 ccm filtrierten Darmsaft (vom unteren Ileum der Patientin mit Anus praeternaturalis) vergebens nach Purinbasen gesucht. Mareš trat erst 1910[10])

1) Bull. de l'acad. d. méd. 35, 1870.

2) Zeitschrift für Biologie 22, 1886, S. 195.

3) Pflügers Archiv Bd. 63, 1896, S. 425.

4) Archive slave de Biologie 3, 1888, S. 207. Sur l'origine de l'acide urique chez l'homme.

5) Monatshefte für Chemie 13, 1892, S. 101: »Zur Theorie der Harnsäurebildung im Säugetierorganismus«.

6) Weintraud, »Über Harnsäurebildung beim Menschen«. Dubois Arch. 1895, S. 382. — »Zur Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus.« Verhandlungen des XIV. Kongresses für innere Medizin 1896, S. 190.

7) C. Brandenburg, »Über die diagnostische Bedeutung der Harnsäure und Xanthinbasen im Urin«. Berl. klin. Wochenschr. 33, 1896, Nr. 7, S. 137.

8) »Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung.« Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57, 1907, S. 229.

9) Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Path. IV, 1907.

10) Pflügers Archiv Bd. 134, S. 59.

wieder, also nach 18 Jahren, dann von seinem Assistenten Smetanka unterstützt, mit neuen Beweisen für seine ursprüngliche Theorie hervor, worauf ich weiter unten nochmals zurückkomme. Wenn auch alle Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der ursprünglichen Anschauung des Mareš spricht, vom Ursprung der Harnsäure als Abbauprodukte bei der Funktion der Drüsenzelle, so scheint doch vorderhand die Möglichkeit eines exakten Beweises ausgeschlossen. Da ein Parallelismus von Erscheinungen (vermehrte Darmsekretion, Hyperämie des Splanchnikusgebietes, sehr häufig Hyperleukocytose in peripheren Gefäßbezirken, schließlich vermehrte Harnsäureausfuhr) für sich noch nichts über den Kausalzusammenhang auszusagen erlaubt (man denke nur an die Möglichkeit einer wenn auch teilweisen Harnsäuresynthese in der Leber, die ebenso wie die Funktion des Darmes quantitativ abhängig wäre von der Durchblutung des Pfortadergebietes), deshalb möchte ich meine Befunde nicht deuten als direkte Beweise für Mareš Theorie, sondern in weitfassendster Form, nur für den Parallelismus eintreten, der zwischen Harnsäureausfuhr einerseits und Darmsekretion und Pfortaderdurchblutung andererseits besteht.

Als völlige Bestätigung der ursprünglichen Darstellung von Mareš in bezug auf die Lokalisierung aber kann folgende Überlegung angesehen werden: Es gelang mir die Depression des »endogenen« Harnsäurewertes bis auf 19%, 8 cg absolutes Maß, mit Uzara, einem Pharmakon, von dem hier nur die anämisierende, sekretionshemmende Wirkung in Frage kommt, andere Autoren haben mit anderen Mitteln Depressionswerte bis 5 cg gefunden. Durch Atophan lassen sich Werte bis über 1 g erhalten, d. h. pharmakologisch läßt sich die Ausscheidung um das 20fache variieren und der parallellaufende physiologische Vorgang ist eine Anämisierung oder Hyperämisierung des Darmes. Das spricht dafür, daß die Harnsäure nicht aus dem Umsatz aller Körperzellen stammt, wie neuerdings Mareš will, wobei er den Drüsenzellen eine Vorzugsstellung einräumt, sondern die Quelle scheint ausschließlich im Darmgebiet zu liegen.

Der Beweise für die von mir behaupteten Zusammenhänge sind dreierlei. Erstens, die Inspektion, wobei in erster Linie der Mensch von dessen Purinstoffwechsel wir handeln, zu berücksichtigen sein wird. Fälle von Darmfisteln, bloßgelegten Eingeweiden, durchschimmernden Hernien usw. sind nicht zu selten. Ferner wird zu zeigen sein, was ich bereits in meinem Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin angedeutet, daß die Harnsäurevermehrung durch »exogenes« Purin dieselbe Gesetzmäßigkeit erfüllt. Und drittens,

daß pharmakologisch geänderte Durchblutung des Pfortadergebietes und Änderung des Sekretionszustandes im Darm zu der erwarteten Veränderung in der ausgeschiedenen Menge der Harnsäure führt. Für diesen letzten Teil der Beweise möchte ich, unter Hinweisung auf die zahlreichen Befunde anderer Autoren, einiges Tatsachenmaterial hiermit niederlegen, als gleichzeitige Vorarbeit, wie eingangs erwähnt, für eine systematische Untersuchung der pharmakologischen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung.

Die Untersuchungen wurden an Patienten und Rekonvaleszenten angestellt, die in bezug auf den Stoffwechsel als normal anzusehen waren, insofern nicht das Gegenteil ausdrücklich angeführt ist. Die Ernährung war möglichst gleichmäßig unter Vermeidung von Fleisch, alkoholischen Getränken, Kaffee. Wo eine gleichmäßige, abgewogene Fleischnahrung gegeben wurde, ist es besonders angeführt. Von einer Bestimmung des Phosphors und Stickstoffs habe ich abgesehen, nachdem ich mich von deren Konstanz überzeugt habe und die zahlreichen Atophanarbeiten und frühere Arbeiten über Beeinflussung der Harnsäureausscheidung dargetan haben, daß keinerlei Beziehung besteht. Für die Behauptung, daß toxischer Eiweißzerfall zur Harnsäurevermehrung führt, hergeleitet aus den Vorstellungen über exogenes Purin, fehlen die Beweise. So weit eine Vermehrung statthat, erkläre ich sie aus dem Auftreten von toxischen Spaltprodukten, die starke Gefäßwirkung haben. Ich werde mich an anderer Stelle noch damit befassen. Es wäre wünschenswert gewesen, manchem Zusammenhang weiter nachzugehen, doch das muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Überwindung äußerer Schwierigkeiten war ohnehin eine große. Teilweise wurden die Untersuchungen durch zufällige therapeutische Indikation ermöglicht, bei denen langdauernde Vorperioden nicht angängig waren, andererseits mußte erst die Einwilligung der Patienten erwirkt werden.

Die Harnsäureanalysen erfolgten nach der Methode von Folin-Schaffer, stets in Doppelbestimmungen. Bei starker Diurese nahm ich gleichzeitig die Aussalzung mit Ammoniumchlorid vor oder machte Kontrollbestimmungen nach Krüger-Schmid oder Salkowski.

Die Besprechung und Deutung der Resultate soll weiter unten geschehen, hier zunächst nur die experimentellen Daten:

Calcium carbonicum.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, purinarm ernährt. Durchschnitt aus drei »endogenen« Werten von früheren Untersuchungen her 0,437 g Harnsäure.

21./22. I. 1913, 680 ccm Harnmenge, 0,0641 % und 0,436 g Harnsäure
22./23. » » von 8 Uhr a. m. ab dreimal 1 g Calc. carbon. in pulv.
1580 ccm Harnmenge, 0,0236 % und 0,373 g Harnsäure
23./24. » » 1310 » » 0,0356 » » 0,467 » »
24./25. » » 1170 » » 0,0427 » » 0,500 » »

Ergebnis: Durch 3 g Calcium carbonicum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 15 % auf 85 %, von 0,436 g (Vortag) auf 0,373 g. Ferner vermehrte Diurese.

Calcium carbonicum.

Derselbe Patient purinarm ernährt.

18./19. III. 1913, 1400 ccm Harnm., 0,0292 % u. 0,410 g Harns.
19./20. » » 1470 » » 0,0285 » » 0,419 » » } Mittel 0,427 g
20./21. » » 1350 » » 0,033 » » 0,445 » »
21./22. » » 1280 » » 0,0338 » » 0,433 » » } 0,439 g
22./23. » » 1850 » » 0,0116 » » 0,218 » »

am 22. von 8 Uhr a. ab dreimal 3 g Calcium carbonicum in pulv.

23./24. III. 1913, 1200 ccm Harnmenge, 0,021 % u. 0,252 g Harnsäure
24./25. » » 1130 » » 0,0281 » » 0,319 » »
25./26. » » 1320 » » 0,0308 » » 0,407 » »
26./27. » » 1540 » » 0,0255 » » 0,393 » »
27./28. » » 1510 » » 0,0285 » » 0,430 » »

Ergebnis: Durch 9 g Calcium carbonic. Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 49,7 % auf 50,3 % von 0,433 g (Vortag) auf 0,218 g. Wirkung drei Tage hindurch deutlich. Vom 21./22. mit 0,433 g bis zum 27./28. mit 0,430 g beträgt das Gesamtdefizit 0,570 g Harnsäure. Ferner deutlich vermehrte Diurese.

Calcium lacticum und Atophan.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

4./5. X. 1912, 2710 ccm Harnmenge, 0,0092 % und 0,251 g Harnsäure
5./6. » » 10 Uhr a. Blutdruck 165 cm Wasser, 2 g Atophan in pulv., 12 Uhr a. Blutdruck 145 cm
1 Uhr p. 20 g Urea in pulv.
2940 ccm Harnmenge, 0,016 % und 0,452 g Harnsäure
6./7. » » 2360 » » 0,004 » » 0,100 » »
7./8. » » 2870 » » 0,008 » » 0,230 » »
8./9. » » 2370 » » 0,0087 » » 0,207 » »
9./10. » » 10 Uhr a. 2 g Atophan, 10,45 Uhr a. 5 g Calc. lacticum in pulv.
2600 ccm Harnmenge, 0,0045 % und 0,117 g Harnsäure deutliche Oxyatophanreaktion im Harn (zeisiggelbe Färbung auf Salzsäurezusatz)
10./11. » » 2460 ccm Harnmenge, 0,0105 % und 0,258 g Harnsäure

Ergebnis: Mittelwert vom 4./5., 7./8., 8./9. und 10./11. = 0,237 g, am 5./6. durch 2 g Atophan Steigerung auf 0,452 g = 90%.

Am 6./7. starke negative Schwankung, der mitverfütterte Harnstoff (um zu zeigen, daß kein Anhalt für die Annahme einer Harnsäuresynthese durch Atophan) außer auf die vermehrte Diurese ohne Einfluß. Am 9./10. anstatt Steigerung der Harnsäureausfuhr durch 2 g Atophan eine Herabsetzung durch die mitverfütterten 5 g Calcium lactic. um 50% gegen Mittelwert (0,237 g) um 44% gegen Vortagswert (0,207 g). Also Calcium lacticum hebt die Atophanwirkung auf.

Calcium carbonicum und Atophan.

Patientin K. J., 16 Jahre, 58 kg. Chlorose, purinarm ernährt. Mittel aus den »endogenen« Harnsäurewerten vom 28. II., 3./4., 7./8., 9./10., 10./11., 16./17., 17./18. und 21./22. III. 1913 = 0,460 g Harnsäure.

23./24. III. 1913, 1530 ccm Harnmenge, 0,0274% = 0,419 g Harnsäure
am 24. von 8 Uhr a. ab dreimal je 5 g Calcium carbonic. und je eine Stunde später 1 g Atophan
24./25. III. 1913, 1650 ccm Harnmenge, 0,0356% u. 0,587 g Harnsäure
deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
25./26. III. 1913, 1250 ccm Harnmenge, 0,0191% u. 0,239 g Harnsäure
26./27. » » 1250 » » 0,0203 » » 0,254 » »
27./28. » » 940 » » 0,0349 » » 0,328 » »
28./29. » » 1950 » » 0,0266 » » 0,519 » »
am 28. um 8 Uhr a. 10 g Witte Pepton per os.

Ergebnis: Durch 3 g Atophan gegen Mittelwert (0,460 g) nur Steigerung der Harnsäureausfuhr um 27% infolge von 15 g Calcium carbonicum, dem auch nachfolgende starke Depression, die drei Tage dauert, zuzuschreiben ist. Also wenn auch nicht völlige, so doch teilweise Unterdrückung der Atophanwirkung, länger dauernde Depression des »endogenen« Wertes durch Calcium. Der Wert vom 28./29. mit 0,519 g kann etwas über dem Mittel liegen, infolge des Pepton; hierdurch deutliche Vermehrung der Diurese.

Baryum sulfuricum.

Patient W. R., 33 Jahre, 62 kg. Kopfschmerz, seit vier Tagen purinarm ernährt.

11./12. II. 1913, 1750 ccm Harnmenge, 0,027 % und 0,473 g Harnsäure
12./13. » » 1930 » » 0,0221 » » 0,427 » »
13./14. » » um 7 Uhr p. am 13. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
1460 ccm Harnmenge, 0,0195% und 0,285 g Harnsäure
14./15. II. » 1520 » » 0,0131 » » 0,199 » »
Nachtage nicht vorhanden, da Patient entlassen wurde.

Ergebnis: An den beiden Vortagen scheidet Patient im Mittel je 0,450 g Harnsäure, an den beiden folgenden Tagen im Mittel je 0,242 g Harnsäure aus; Baryum sulfuricum verursacht also eine Depression um 47% auf 53%. Die Wirkung ist noch stärker zu veranschlagen, da am 13./14. das Baryum sulfuricum erst um 7 Uhr p. gegeben wurde, von dem Harnsäure-

wert 0,285 g noch ein normaler Wert für die Tagesstunden zu verrechnen ist.

Baryum sulfuricum und Atophan.

Patient R. H., 29 Jahre, 58 kg. Neurasthenie, seit drei Tagen purinarm ernährt.

26./27. XI. 1912, 2500 ccm Harnmenge, 0,0165 % u. 0,412 g Harnsäure
am 26. um 7 Uhr p. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
27./28. XI. 1912, 2620 ccm Harnmenge, 0,0109 % u. 0,286 g Harnsäure
28./29. » » von 8 Uhr a. ab dreimal 1 g Atophan, deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
2350 ccm Harnmenge, 0,0158 % u. 0,370 g Harnsäure
29./30. » » 2420 » » 0,017 » » 0,417 » »

Ergebnis: Vortag (26./27.) und Nachtag (29./30.) ergeben gut übereinstimmende Werte und das Mittel 0,415 g. Es scheint sich im Tagesharn vom 26./27. noch nicht eine Wirkung des abends verfütterten Baryums auszudrücken. Am 27./28. deutliche Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 31 % auf 0,286 g; am 28./29. ist noch nicht der »endogene« Wert erreicht, also noch Nachwirkungdes Schwerspats vorhanden; geschweige denn eine Vermehrung über den »endogenen« Wert hinaus durch 3 g Atophan.

Buryum sulfuricum und Fleischkost.

Patient F. H., 52 Jahre, 63 kg. Schultergelenksentzündung, täglich 100 g Kalbfleisch.

23./24. I. 1913, 2150 ccm Harnmenge, 0,0353 % und 0,758 g Harnsäure
24./25. » » um 8 Uhr a. am 24. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
1140 ccm Harnmenge, 0,0413 % und 0,471 g Harnsäure
25./26. » » 1590 » » 0,047 » » 0,747 » »
zur chirurgischen Abteilung verlegt.

Ergebnis: Die durch Fleischkost erhöhte Harnsäureausscheidung wird durch Baryum sulfuricum um 38 % auf 62 % herabgedrückt.

Bismutum subnitricum.

Patientin K. J., 16 Jahre, 59 kg. Chlorose, vom 20. II. ab purinarm ernährt.

28. II./1. III. 1913, 1620 ccm Harnmenge, 0,0296 % u. 0,479 g Harnsäure
1./2. » » von 8 Uhr a. ab dreimal 2 g Bismutum subnitricum in pulv.
1600 ccm Harnmenge, 0,018 % u. 0,288 g Harnsäure
2./3. » » 980 » » 0,0413 » » 0,405 » »
3./4. » » 1530 » » 0,0282 » » 0,431 » »

Ergebnis: Durch 6 g Bismutum subnitricum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 40 % auf 60 %. Verringerte Diurese am Nachtage.

Bismutum subnitricum.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, dauernd purinarm ernährt. Mittel für »endogenen« Harnsäurewert aus früheren Versuchen 0,437 g.

19./20. IV. 1913, 1120 ccm Harnmenge, 0,0375 % und 0,420 g Harnsäure
20./21. » » 1860 » » 0,0225 » » 0,419 » »
21./22. » » von 8 Uhr a. ab am 21. 2mal 2 g Bismutum subnitricum in pulv.
1200 ccm Harnmenge, 0,0281 % u. 0,337 g Harnsäure
22./23. » » 1750 » » 0,0233 » » 0,407 » »

Ergebnis: Durch 4 g Bismutum subnitricum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 19,8 % auf 80,2 %. Diurese gegen Vortag und Nachtag verringert.

Bismutum subnitricum bei Leukämie.

Patient J. N., 50 Jahre, 62 kg. 160 000 Leukocyten pro mm^3 seit 2 Tagen fleischfrei ernährt.

8./9. IV. 1913, 1800 ccm Harnmenge, 0,0596 % und 1,073 g Harnsäure
9./10. » » viermal 1 g Bismutum subnitricum. Urinflasche vom Patienten zerschlagen.
10./11. IV. 1913, viermal 1 g Bismutum subnitricum
2160 ccm Harnmenge, 0,04113 % u. 0,899 g Harnsäure
11./12. » » 1500 » » 0,068 » » 1,024 » »
aus dem Krankenhause entlassen.

Ergebnis: Der zweite Tag der Medikation läßt eine deutliche Herabsetzung des »endogenen« Harnsäurewertes bei einem Leukämiker erkennen um 16 % gegen den Wert vom 8./9., um 0,174 g absolut durch Bismutum subnitricum.

Bismutum subnitricum bei Leukämie.

Patient A. S., 20 Jahre, 66 kg. 280000 Leukocyten pro mm^3.
Gemischte gleichmäßige Kost.

Datum 1913	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamt-Stickstoff g	Harnsäure %	Harnsäure g	
15./16. IV.	1600	1016	11,072	0,091	1,456	
16./17. »	1600	1015	12,640	0,105	1,680	
17./18. »	1815	1015	15,910	0,098	1,813	
18./19. »	1250	1020	10,163	0,095	1,188	
19./20. »	1450	1020	14,118	0,098	1,447	
20./21. »	1250	1017	11,725	0,090	1,125	
21./22. »	1250	1017	8,940	0,1076	1,292	
22./23. »	1250	1019	9,370	0,0968	1,209	
23./24. »	1200	1020	10,548	0,0656	0,787	fünfmal 2 g Bis. sub. i. pulv.
24./25. »	1350	1020	4,874	0,0885	1,195	
25./26. »	1550	1016	9,068	0,0855	1,325	
26./27. »	1250	1020	8,925	0,0836	1,045	

Ergebnis: Durch 10 g Bismutum subnitricum erfolgt Depression der Harnsäureausscheidung von 1,209 g auf 0,787 g, also um 0,422, d. h. um 35 % auf 65 %. Am folgenden Tag Stickstoffdepression auf 46,4 %. Etwas verringerte Diurese.

Bismutum subnitricum und Atophan.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, seit 1. IV. purinarm ernährt.

14./15. IV. 1913,	1860 ccm	Harnmenge	0,028 %	u. 0,538 g	Harnsäure
15./16. » » } 16./17. » » }	3550 »	» zusammen bestimmt.	pro die 0,517	»	»
17./18. » »	1630 »	»	0,0323 %	und 0,526 »	»
18./19. » »	1970 »	»	0,0259 »	» 0,510 »	»
19./20. » »	2330 »	»	0,0199 »	» 0,464 »	»
20./21. » »	1520 »	»	0,0266 »	» 0,404 »	»
21./22. » »	1380 »	»	0,0431 »	» 0,595 »	»

am 21. von 8 Uhr a. ab dreimal je 2 g Bismut. subnit. u. je 1 g Atophan

22./23. IV. 1913,	1130 ccm	Harnmenge,	0,0278 %	u. 0,314 g	Harnsäure
23./24. » »	1650 »	»	0,0341 »	» 0,565 »	»
24./25. » »	1960 »	»	0,0218 »	» 0,426 »	»

Ergebnis: Mittelwert aus sieben Vortagen 0,490 g. Ursache der Senkung am 19./20. und 20./21. unbekannt. Durch 3 g Atophan gegen Vortagmittel um Steigerung um 19 % gegen den tiefen Vortagwert (0.404 g) um 47 %, so daß sicher teilweise Unterdrückung der Atophanwirkung vorliegt. Am 22./23. starke negative Schwankung, am 23./24., wie auch bei anderen Versuchen, die Atophanwirkung zu unterdrücken, schon beobachtet, nachträglich Andeutung die Atophanwirkung zur Geltung zu bringen.

Bismutum subnitricum und Atophan.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

18./19. IV. 1913,	1850 ccm	Harnmenge,	0,0161 %	u. 0,298 g	Harnsäure
19./20. » »	1420 »	»	0,0206 »	» 0,293 »	»
20./21. » »	2160 »	»	0,0131 »	» 0,283 »	»
21./22. » »	1750 »	»	0,0154 »	» 0,270 »	»
22./23. » »	um 11 Uhr a. 2 g Bismut. subnitr., 12 Uhr a. 2 g Bismut. subnitr., 12,30 Uhr p. 1 g Atophan, 3 Uhr p. 2 g Bismut. subnitr., 3,30 Uhr p. 1 g Atophan, 6 Uhr p. 2 g Bismut. subnitr., 6,30 Uhr p. 1 g Atophan (zusammen 8 g Bismutum subnitricum und 3 g Atophan) 2220 ccm Harnmenge, 0,033 % u. 0,733 g Harnsäure				
23./24. IV. 1913,	1700 »	»	0,0233 »	» 0,395 »	»
24./25. » »	1230 »	»	0,0161 »	» 0,198 »	»
25./26. » »	1610 »	»	0,018 »	» 0,290 »	»

Ergebnis: 8 g Bismutum subnitricum unterdrücken die Atophanwirkung nicht; Steigerung der Harnsäureausfuhr auf 271 % gegen den Vortag. Deutliche negative Schwankung zwei Tage später.

Uzara[1]).

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Ischias, dauernd purinarm ernährt.

14./15. I. 1913, 1200 ccm Harnmenge, 0,0382% u. 0,458 g Harnsäure
15./16. » » 1150 » » 0,0405 » » 0,466 » »
16./17. » » 1300 » » 0,0304 » » 0,395 » »
17./18. » » 1460 » » 0,0293 » » 0,428 » »
18./19. » » 8 Tabletten Uzara über den Tag verteilt
1250 ccm Harnmenge, 0,00675% u. **0,084** » »
19./20. » » 1070 » » 0,0394 » » 0,422 » »

Ergebnis: Durch 40 mg Uzarin, Herabsetzung der Harnsäureausfuhr von 0,428 g (Vortag) 0,084 g d. h. um 81% auf 19%.

Uzara und Atophan.

Patientin S. R., 67 Jahre, 49 kg. Bronchitis, seit vier Tagen purinarm ernährt.

26./27. II. 1913, 1500 ccm Harnmenge, 0,0221% u. 0,332 g Harnsäure
27./28. » » von 8 Uhr a. ab stündlich 2 Tabletten Uzara, zusammen 10 Stück = 50 mg, um 11,30 Uhr a. 1 g Atophan, um 12,30 Uhr p. 1 g, zusammen 2 g Atophan im Harn deutliche Oxyatophanreaktion
1750 ccm Harnmenge, 0,0161% u. 0,282 g Harnsäure
28./1. III. 1913, 1600 » » 0,0229 » » 0,366 » »
1./2. » » 920 » » 0,0184 » » 0,169 » »
2./3. » » 1140 » » 0,0244 » » 0,278 » »

Ergebnis: Gegen den Vortag (0,332 g) durch Uzara Depression auf 0,282 g, d. h. auf 84% damit völlige Unterdrückung der Atophanwirkung. Am Nachtag (28./1. III.) Andeutung das Atophan zur Geltung zu bringen, doch mit 0,366 g gegen den 26./27. mit 0,332 g nur Steigerung um 10%. Am zweiten Nachtag tiefe Depression.

Uzara und Atophan.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

5./6. II. 1913, 0,276 g Harnsäure
6./7. » » 0,273 » »
17./18. » » 0,265 » »
21./22. » » 0,265 » »
1./2. III. » 0,286 » »
2./3. » » 0,271 » »
3./4. » » 0,293 » »
4./5. » » 0,246 » »
5./6. » » 0,256 » »

} Mittelwert 0,270 g

1) Verwendet wurden die Tabletten, die je 5 mg der gereinigten wirksamen Droge enthalten sollen, vgl. A. Gürber, Über Uzara, ein neues, organotrop wirkendes Antidiarrhoikum. Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40.

16./17. III. 1913, 1530 ccm Harnmenge, 0,0203% und 0,311 g Harnsäure
17./18. » » 6 Tabletten = 30 mg Uzara über den Tag verteilt. 1230 ccm Harnmenge, 0,015% und 0,185 g Harnsäure
18./19. » » 6 Tabl. Uzara und 3 g Atophan über den Tag verteilt 1280 ccm Harnmenge, 0,0176% und 0,225 g Harnsäure deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
19./20. » » 6 Tabl. Uzara über den Tag verteilt 1720 ccm Harnmenge, 0,0157% und 0,273 g Harnsäure
20./21. » » 1920 » » 0,0071 » » 0,136 » »
21./22. » » 1260 » » 0,018 » » 0,227 » »

Ergebnis: Am ersten Uzaratag 17./18. Herabsetzung der Harnsäureausfuhr auf 0,185 g, d. h. um 41% auf 59%. Am Uzaraatophantag 18./19. kleiner Aufstieg, aber noch 17% unter dem »endogenen« Wert (0,270) trotz 3 g Atophan, das resorbiert wurde, wie die Oxyatophanreaktion zeigte.

Am Uzaranachtag (19./20.) Andeutung das Atophan zur Geltung zu bringen, es reicht aber nur aus (0,273 g) die Uzarawirkung zu kompensieren und den Mittelwert (0,270) zu erreichen. Am Nachtag 20./21. tiefe Depression (0,136 g) negative Schwankung in der Atophanwirkung paart sich mit Uzaraeffekt.

Atropin und Atophan.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronia, dauernd purinarm ernährt.

Mittelwert 21./22. II., 24./25. II. 1913, 0,222 g Harnsäure
2. 3. III. 1913, 600 ccm Harnmenge, 0,0413% und 0,248 » »
3./4. » » 620 » » 0,0345 » » 0,214 » »
4./5. » » um 11 Uhr a. 0,8 mg Atropin subkutan und 1 g Atophan, um 5 Uhr p. 1,0 mg Atropin subkutan und 1 g Atophan, 500 ccm Harnmenge, 0,0503% und 0,252 g Harnsäure, deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
5./6. III. 1913, 890 ccm Harnmenge, 0,0173% und 0,154 g Harnsäure
6./7. » » 800 » » 0,0154 » » 0,123 » »
7./8. » » 900 » » 0,0206 » » 0,185 » »
11./12. » » 900 » » 0,0289 » » 0,260 » »
12./13. » » 800 » » 0,0296 » » 0,237 » »
13./14. » » 1000 » » 0,0255 » » 0,255 » »

Ergebnis: 2 g Atophan und 1,8 mg Atropin sulfuric ergeben gegen das Mittel der beiden Vortage eine Steigerung um 9%, ein Wert, der bei den geringen absoluten Werten innerhalb der natürlichen Schwankungen liegt, gegen den einen Vortag mit 0,248 g und dem späteren Nachtag (11./12.) mit 0,260 g ist überhaupt keine Wirkung zu verzeichnen. Atropin hebt also die Atophanwirkung auf; aber nicht umgekehrt; die bekannte Depression in der Harnsäureausscheidungsgröße, die von Atropin bewirkt wird, ist hier drei Tage deutlich, am 6./7. mit dem Zusammenfallen der Atropin- und negativen Atophanwirkung werden nur 0,123 g Harnsäure, d. h. 55% vom Vortagemittelwert ausgeschieden.

Arsen.

Patientin F. K., 24 Jahre, 58 kg. Lues latens, purinarm ernährt.

10./11. II. 1913, 610 ccm Harnmenge, 0,0398 % u. 0,242 g Harnsäure
11./12. » » 0,3 g Salvarsan intravenös, um 12 Uhr a.
1720 ccm Harnmenge, 0,0290 % u. 0,499 » »
12./13. » » 810 » » 0,030 » » 0,243 » »
13./14. » » um 12 Uhr a. 0,5 g Salvarsan intravenös
12 Uhr a.— 8 Uhr p., 330 ccm Harnmenge, 0,04725 % u. 0,156 » »
8 » p.— 4 » a., 180 » » 0,083 » » 0,149 » »
4 » a.—12 » » 120 » » 0,0825 » » 0,099 » »
zusammen 630 » » 0,404 » »
16./17. I. 1913, 630 ccm Harnmenge, 0,0465 % u. 0,293 » »
17./18. » » 1030 » » 0,027 » » 0,278 » »

Ergebnis: Durch die erste Injektion Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Vortrag um 106 %, durch die zweite Injektion Steigerung gegen den Vortrag um 66 %, hierbei tritt die Einwirkung der Injektion auch in den Einzelportionen des Tages deutlich hervor:

1. Tagesdrittel post injection. 0,156 g Harnsäure
2. » » (Nacht) 0,149 » »
3. » » (Morgen) 0,099 » »

Das Nachtdrittel, das physiologischerweise nur einen Bruchteil des Morgendrittels beträgt, ist hier um 50 % größer als das folgende Morgendrittel.

Arsen, Sinapis.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose, seit 19. II. purinarm ernährt.

23./24. II. 1913, 2120 ccm Harnmenge, 0,015 % u. 0,318 g Harnsäure
24./25. » » 580 » » 0,057 » » 0,331 » »
25./26. » » 1400 » » 0,024 » » 0,336 » »
26./27. » » dreimal 7 Tropfen Sol. Fowl. = 0,0035 g Kal. arsenicos
1950 ccm Harnmenge, 0,0255 % u. 0,497 g Harnsäure.
27./28. » » dreimal 7 Tropfen Sol. Fowl. = 0,0035 g Kal. arsenicos
1500 ccm Harnmenge, 0,0285 % u. 0,434 g Harnsäure
28. II./I. III. » 1700 » » 0,0233 » » 0,396 » »
1./2. » » 1150 » » 0,030 » » 0,350 » »
am 1. III. zweimal 0,2 g Fructus Capsici.
2./3. » » 1700 ccm Harnmenge, 0,0221 % u. 0,376 » »
3./4. » » 930 » » 0,0405 » » 0,377 » »
4./5. » » 1800 » » 0,0199 » » 0,358 » »
5./6. » » 1600 » » 0,0311 » » 0,498 » »
am 5. auf Speckbrot 15 g Senf
6./7. » » 2250 ccm Harnmenge, 0,0158 % u. 0,356 » »
7./8. » » 1310 » » 0,0263 » » 0,345 » »

Ergebnis: Das Mittel vom 24./25. und 25./26. beträgt 0,334 g
am 26./27. Steigerung um 49 %
» 27./28. » » 30 » , durch dreiwertiges Arsen per os.

Die geringe Vermehrung in der Harnsäureausfuhr am 2./3. und 3./4. möchte ich nicht auffassen als Wirkung von Fructus Capsici. Dagegen ist die Wirkung von 15 g Senf augenfällig, gegen den Vortrag eine Steigerung um 39%.

Sinapis.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronica, dauernd purinarm ernährt,

6./7. IV. 1913,	760 ccm	Harnmenge,	0,0315 %	u.	0,239 g	Harnsäure
7./8. »	»	780 »	»	0,0405 »	»	0,316 »	»
9./8. »	»	auf Butterbrot 20 g Senf					
	1300 ccm	Harnmenge,	0,0338 »	»	0,439 »	»
9./10. »	»	750 »	»	0,0371 »	»	0,278 »	»
10./11. »	»	960 »	»	0,0315 »	»	0,302 »	»
11./12. »	»	1010 »	»	0,0259 »	»	0,262 »	»

Ergebnis: Durch 20 g Senf gegen das Mittel der beiden Vortage (0,277 g) eine Steigerung der Harnsäureausfuhr um 58%, gegen den 7./8. (0,316 g) eine Steigerung um 39%. Deutlich vermehrte Diurese.

In einem anderen Falle von Senfverfütterung war eine Wirkung nicht zu erkennen.

Tartarus stibiatus.

Patient A. S., 36 Jahre, 73 kg. Vom 5. IV. ab purinarm ernährt.

21./22. IV. 1913,	1740 ccm	Harnmenge,	0,0262 %	u.	0,457 g	Harnsäure
22./23. »	»	1610 »	»	0,021 »	»	0,338 »	»
23./24. »	»	2250 »	»	0,0221 »	»	0,497 »	»
24./25. »	»	dreimal 0,02 g Tartar. stibiat. in pulv., ohne Erbrechen und ohne subjektive Symptome ertragen					
	1150 ccm	Harnmenge,	0,0405 %	u.	0,466 g	Harnsäure
25./26. »	»	1420 »	»	0,0503 »	»	0,714 »	»
26./27. »	»	1630 »	»	0,0311 »	»	0,517 »	»

Ergebnis: Am Tage nach der Medikation gegen das Mittel vom 21./22.—23./24. (0,431 g) Steigerung um 66%, gegen den 24./25. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 53%. Am Versuchstage (24./25.) verminderte Diurese.

Tartarus stibiatus.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, dauernd purinarm ernährt.

20./21. IV. 1913,	420 ccm	Harnmenge,	0,109 %	u.	0,475 g	Harnsäure
21./22. »	»	530 »	»	0,0889 »	»	0,471 »	»
22./23. »	»	530 »	»	0,0878 »	»	0,465 »	»
23./24. »	»	zweimal 0,02 g Tartar. stibiat., 1 Stunde später Erbrechen					
	1085 ccm	Harnmenge,	0,057 %	u.	0,618 g	Harnsäure
24./25. »	»	650 »	»	0,078 »	»	0,507 »	»
25./26. »	»	660 »	»	0,075 »	»	0,495 »	»
26./27. »	»	450 »	»	0,093 »	»	0,419 »	»
27./28. »	»	420 »	»	0,0758 »	»	0,318 »	»
28./29. »	»	440 »	»	0,1155 »	»	0,462 »	»

Ergebnis: Am 23./24. durch zweimal 0,02 Tartar. stibiat. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 33% gegen den Vortag. Senkung am dritten und vierten Nachtag ist vielleicht als negative Schwankung anzusehen. Die Diurese wurde bei dem Patienten, bei dem jedes andere Diuretikum versagt hatte, um über 100% gesteigert.

Radix Ipecacuanha.

Patient J. P., 54 Jahre, 63 kg. Asthma bronchiale, seit zehn Tagen purinarm ernährt,

26./27. I. 1913,	1620 ccm Harnmenge,			0,0158%	u.	0,255 g	Harnsäure
27./28. »	»	1570 »	»	0,018 »	»	0,283 »	»
28./29. »	»	zweimal 0,05 g Radic. Ipecacuanh. in pulv.					
		1400 ccm Harnmenge,		0,0285%	u.	0,399 »	»
29./30. »	»	1530 »	»	0,0251 »	»	0,384 »	»
30./31. »	»	1300 »	»	0,024 »	»	0,312 »	»

Ergebnis: Gegen das Mittel (0,269 g) der beiden Vortage eine Steigerung der Harnsäureausfuhr um 48% am 28./29., um 42% am 29./30.

Radix Ipecacuanha.

Patient A. S., 36 Jahre, 73 kg. Rheumatismus, vom 5. IV. ab purinarm ernährt.

4./5. V. 1913,	1960 ccm Harnmenge,			0,031 %	u.	0,603 g	Harnsäure
5./6. »	»	1830 »	»	0,0338 »	»	0,617 »	»
6./7. »	»	fünfmal 0,05 g Radic. Ipecacuanh. in pulv.					
		2800 ccm Harnmenge,		0,0259%	u.	0,741 »	»
7./8. »	»	1520 »	»	0,0371 »	»	0,564 »	»
8./9. »	»	1560 »	»	0,0301 »	»	0,480 »	»
9./10. »	»	1650 »	»	0,0338 »	»	0,557 »	»

Colchicin.

Patientin E. N., 31 Jahre, 54 kg. Ischias, purinarm ernährt.

5./6. II. 1913,	1270 ccm Harnmenge,			0,027%	u.	0,343 g	Harnsäure
6./7. »	»	610 »	»	0,063 »	»	0,384 »	»
	0,0005 Colchicin (Merck) ad 60,0 aqu., eßlöffelweise; Gefühl von Trockenheit im Hals, keine sonstigen Symptome kein Durchfall; Stauungsharn						
7./8. »	»	700 ccm Harnmenge,		0,0431%	u.	0,302 g	Harnsäure.

Ergebnis: Geringe Einwirkung auf Harnsäureausfuhr im Sinne der Steigerung (12%) gegen Vortag möglich, aber andererseits die Differenz der Harnsäurewerte die natürlichen Schwankungen nicht überschreitend. Herabgesetzte Diurese.

Colchicin und Neurin.

Patient A. K., 50 Jahre, 55 kg. Arthritis chronica, purinarm ernährt.

22./23. II. 1913,	680 ccm Harnmenge,			0,0532%	u.	0,362 g	Harnsäure
23./24. »	»	550 »	»	0,069 »	»	0,380 »	»
24./25. »	»	580 »	»	0,057 »	»	0,331 »	»

25./26. II. 1913, 660 ccm Harnmenge, 0,057 % u. 0,376 g Harnsäure
26./27. » » 700 » » 0,060 » » 0,420 » »
den 26. II. Colchicin (Merck) 0,001/90,0, ½ stündlich ein Eßlöffel
27./28. » » 640 ccm Harnmenge, 0,0574 % u. 0,367 g Harnsäure
28./1. III. » 660 » » 0,073 » » 0,482 » »
den 28. II. um 12 Uhr a. und 5 Uhr p. je 0,010 Neurin hydrochlor. (Merck) subkutan
1./2. » » 720 ccm Harnmenge, 0,0585 % u. 0,421 g Harnsäure
am 2. III. wurde Patientin entlassen.

Ergebnis: Mittelwert am 22./23. II. bis 25./26. II. beträgt 0,362 g. Durch 1 mg Colchicin. (Merck) Steigerung der Harnsäureausfuhr auf 0,420 g, d. h. um 16 %. Keine subjektiven Erscheinungen, kein Durchfall.

Durch 20 mg Neurin Steigerung der Harnsäureausfuhr um 31 %, auch am folgenden Tage noch Wirkung vorhanden. Es wurde von der Patientin angegeben, daß die Schmerzen nachließen und sie zum erstenmal nach längerer Zeit nachts schmerzfrei durchgeschlafen habe. Weitere Untersuchungen über Neurin siehe weiter unten.

Colchicin.

Patientin F. G., 40 Jahre, 88 kg. Arthritis urica, purinarm ernährt.

5./6. IV. 1913, 2200 ccm Harnmenge, 0,0255 % u. 0,495 g Harnsäure
7./8. » » 1500 » » 0,0311 » » 0,466 » »
8./9. » » Pilul. colchicin. Houdé, um 8 Uhr a. viermal ein Stück, nachmittags zweimal zwei Stück, im ganzen acht Stück
1600 ccm Harnmenge, 0,0364 % u. 0,582 g Harnsäure
9./10. » » 800 » » 0,048 » » 0,384 » »
10./11. » » 750 » » 0,042 » » 0,315 » »
11./12. » » 710 » » 0,072 » » 0,511 » »
12./13. » » 810 » » 0,052 » » 0,432 » »

Ergebnis: Am Versuchstag (8./9.) mehrfache breiige und wässerige Entleerungen, auch noch am folgenden Tage. Harnsäurevermehrung gegen den Vortag um 25 %. Tiefes Absinken an den beiden folgenden Tagen. Auch hier wieder stark herabgesetzte Diurese.

Thorium X.

Patient A. S., 20 Jahre, 66 kg. Leukämie; am 13. IV. 280000 Leukocyten pro mm^3; am 8. V. heruntergegangen auf 110400, auch die Harnsäurewerte gesunken auf 0,9 g.

Patient hielt sich am 31. V./1. VI. 24 Stunden in der Klinik auf zur einmaligen intravenösen Injektion von 1000 stat. Einheiten Thorium X, die um 12 Uhr a. vorgenommen wurde. Die Harnsäurewerte des Vor- und Nachtages konnten daher nicht bestimmt werden, doch ist aus den Stundenwerten die Steigerung der Harnsäureausfuhr deutlich erkennbar.

31. V. 1913, 9 Uhr a.—12 Uhr a. 160 ccm Harnmenge 0,115 g Harnsäure = 0,038 g pro Stunde
12 Uhr a.—3 Uhr p. 160 ccm Harnmenge, 0,181 g Harnsäure = 0,060 g pro Stunde
3 Uhr p.—6 Uhr p. 160 ccm Harnmenge, 0,208 g Harnsäure = 0,069 g pro Stunde
6 Uhr p.—9 Uhr p. 170 ccm Harnmenge, 0,218 g Harnsäure = 0,073 g pro Stunde
1. VI. » 9 Uhr p.—9 Uhr a. 350 ccm Harnmenge, 0,441 g Harnsäure = 0,037 g pro Stunde
in der Tagesharnmenge von 1000 ccm 1,163 g Harnsäure.

Ergebnis: In der Dreistundenperiode vor der Injektion werden pro Stunde 0,038 g Harnsäure ausgeschieden; das entspricht den physiologischerweise höchsten Stundenwerten des Tages. Nach der Injektion steigen aber die Stundenwerte auf 0,060 g, 0,069 g bis 0,073 g, d. h. bis auf 192 % der Vormittagswerte. Der Nachtstundenwert beträgt 0,037 g, steht also auch noch, da bedeutend geringere Nachtwerte zu erwarten sind, als der normale Vormittagswert, unter dem vermehrenden Einfluß des Thorium X.

Rheum.

Patient F. H., 52 Jahre, 63 kg. Omarthritis, vom 1. I. 1913 ab purinarm ernährt.

7./8. I. 1913, 1225 ccm Harnmenge, 0,027 % u. 0,331 g Harnsäure
8./9. » » um 8 Uhr a. 0,5 g Rad. Rhei in pulv.
8 Uhr a.—12 Uhr a. 140 ccm Harnmenge, 0,070 g Harnsäure
12 » » — 4 » p. 310 » » 0,107 » »
4 » p.— 8 » » 335 » » 0,093 » »
8 » » —12 » » 710 » » 0,126 » »
12 » » — 4 » a. 300 » » 0,036 » »
4 » a.— 8 » » 160 » » 0,060 » »
also von 8 » » — 8 » » 1955 » » 0,492 » »
9./10. I. 1913, 1060 ccm Harnmenge, 0,0409 % und 0,434 » »
10./11. » » 1910 » » 0,0173 » » 0,329 » »
11./12. » » zweimal 0,6 Rad. Rhei in pulv. um 8 Uhr a. u. 12 Uhr a.
1895 ccm Harnmenge, 0,454 g Harnsäure
12./13. » » 2,0 g Rad. Rhei in pulv. um 8 Uhr p.
1350 ccm Harnmenge, 0,351 g Harnsäure
13./14. » » 1810 ccm Harnmenge, 0,023 % u. 0,415 g Harnsäure
14./15. » » 1500 » » 0,0188 » « 0,280 » »
15./16. » » 1200 » » 0,0255 » » 0,306 » »

Ergebnis: Am 8./9. I. durch 0,5 g Rad. Rhei Vermehrung der Harnsäureausscheidung gegen den Vortag um 50 %, am 11./12. I. durch 1,2 g Rad. Rhei Vermehrung gegen den Vortag um 38 %, am 12./13. kommen 2,0 g Rad. Rhei nicht mehr zur Wirkung, erst am folgenden Tage erfolgt Vermehrung der Harnsäureausfuhr um 18 % gegen den Vortag. Also bei größerer Dosierung Abnahme des Harnsäureeffekts; ist wohl den Gerbstoffen zuzuschreiben. In zwei anderen Fällen zeigte Radix Rhei keine Wirkung auf die Harnsäureausscheidung.

Cascara Sagrada.

Patient A. W., 27 Jahre, 56 kg. Obstipation, purinarm ernährt.

8./9. I. 1913, 2330 ccm Harnmenge, 0,0115 % u. 0,262 g Harnsäure
9./10. » » Cascar. Sagrad. Extract fluid: 35 Tropfen im Laufe d. Tages;
2100 ccm Harnmenge, 0,0105 % u. 0,221 g Harnsäure
10./11. » » 1930 » » 0,0184 » » 0,355 » »
11./12. » » 1800 » » 0,0184 » » 0,331 » »
12./13. » » 2630 » » 0,0108 » » 0,284 » »

Ergebnis: Am 9./10. I. noch keine Wirkung, am 10./11. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 60 %, Wirkung zwei Tage lang anhaltend.

Senna.

Patient F. S., 28 Jahre, 50 kg. Bronchitis, Obstipation, purinarm ernährt.

5./6. I. 1913, 2960 ccm Harnmenge, 0,006 % u. 0,178 g Harnsäure
6./7. » » 1700 » » 0,007 » » 0,121 » »
7./8. » » 8 Uhr a. ein Eßlöffel Infus. Sennae 15,0/200,0
1895 ccm Harnmenge, 0,237 g Harnsäure
8./9. » » 1420 » » 0,012 % u. 0,170 g
9./10. » » 8 Uhr a. zwei Eßlöffel Infus. Sennae 15,0/200,0
2010 ccm Harnmenge, 0,0128 % u. 0,256 g Harnsäure
10./11. » » 2170 » » 0,014 » » 0,309 » »
11./12. » » 1410 » » 0,0161 » » 0,227 » »
12./13. » » 2300 » » 0,0056 » » 0,129 » »
Patient wurde am 13. I. entlassen.

Ergebnis: Das Mittel der Vortage 5./6. I. und 6./7. beträgt 0,150 g. Auffallend niedriger »endogener« Wert. Erklärung siehe weiter unten. Durch ein Eßlöffel Infus entsprechend 1,1 g Foliae Sennae am 7./8. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 58 % gegen das Vortagemittel.

Am 9./10. erfolgt durch zwei Eßlöffel Infus, entsprechend 2,25 g Foliae Sennae Steigerung gegen den Vortag um 51 %, am 10./11. um 82 %. Wirkung drei Tage deutlich.

Senna.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, purinarm ernährt.

25./26. I. 1913, 1350 ccm Harnmenge, 0,0289 % u. 0,390 Harnsäure
am 25. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus. Sennae 30,0/150,0
26./27. » » 2100 ccm Harnmenge, 0,0236 % u. 0,496 g Harnsäure
27./28. » » 1320 » » 0,0274 » » 0,362 » »
28./29. » » 1530 » » 0,0255 » » 0,390 » »
29./30. » » 0,5 ccm Vasotonin subkutan; Pulsfrequenz (76) und Blutdruck (135 cm) danach unverändert
1600 ccm Harnmenge, 0,0266 % u. 0,426 g Harnsäure
30./31. » » 1520 » » 0,0251 » » 0,381 » »

Ergebnis: Durch ein Eßlöffel Infus. entsprechend 3,0 g Foliae Sennae erfolgt eine um 27 % vermehrte Harnsäureausfuhr.

Das Vasotonin, das keinerlei subjektive Wirkung auf den Patienten ausübte, hat vielleicht am 29./30. die geringe Steigerung um 9 % gegen den Vortag bewirkt, das ist umsoeher anzunehmen als der Patient in seiner Harnsäureausscheidung sonst sehr konstante Werte aufweist.

Senna.

Patient C. B., 60 Jahre, 67 kg. Cholelithiasis, purinarm ernährt.

17./18. I. 1913, 1030 ccm Harnmenge, 0,0409 % u. 0,421 g Harnsäure
am 17. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus. Sennae 30,0/150,0
18./19. » » 680 ccm Harnmenge, 0,1016 % u. 0,691 g Harnsäure
19./20. » » 670 » » 0,0585 » » 0,392 » »
am 19. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus Sennae 30,0/150,0
20./21. » » 850 ccm Harnmenge, 0,0761 % u. 0,647 g Harnsäure
21./22. » » 1050 » » 0,0386 » » 0,405 » »

Ergebnis: Durch ein Eßlöffel Infus. entsprechend 3,0 g Foliae Sennae erfolgt am 18./19. um 64 % vermehrte Ausfuhr der Harnsäure gegen den Vortag. Durch dieselbe Dosis am 20./21. Vermehrung um 65 % gegen den Vortag.

Koloquinten.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, purinarm ernährt.

1./2. IV. 1913, 900 ccm Harnmenge, 0,0645 % u. 0,581 g Harnsäure
2./3. » » 1000 » » 0,0668 » » 0,668 » »
am 2. 8 Uhr p. 0,05 Extract. colocynthidis
3./4. » » 850 ccm Harnmenge, 0,087 % u. 0,740 g Harnsäure
4./5. » » 650 » » 0,087 » » 0,572 » »
5./6. » » um 6, 7 und 8 Uhr p. am 5. je 0,5 Tub. jalapae
630 ccm Harnmenge, 0,0926 % u. 0,583 g Harnsäure
6./7. » » 700 » » 0,0859 % u. 0,601 » »
mehrere Durchfälle

Ergebnis: Durch 0,05 g Extract. colocynthidis am 2./3. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 15 %, am 3./4. um 28 % gegen den Vortagswert vom 1./2.

Durch Tubera jalapae hier wie in mehreren anderen Fällen keine deutliche Wirkung auf die Harnsäureausscheidung, trotz mehrerer Durchfälle.

Koloquinten, Podophyllin.

Patient F. A., 21 Jahre, 56 kg. Cystitis, Obstipation, purinarm ernährt.

7./8. I. 1913, 1360 ccm Harnmenge, 0,0153 % u. 0,208 g Harnsäure
8./9. » » um 8 Uhr a. 0,05 g Extract. colocynthidis
Bestimmungen in 4 Stundenportionen, in 24 Stunden 1905 ccm Harnmenge, 0,195 g Harnsäure, 8 Uhr p. Durchfall

9./10. I. 1913, 1030 ccm Harnmenge, 0,0383 % u. 0,394 g Harnsäure am 9. zweimal Durchfall
10./11. » » 1260 ccm Harnmenge, 0,0293 % u. 0,369 g Harnsäure
11./12. » » 1510 » » 0,0195 » » 0,294 » »
12./13. » » um 8 Uhr a. am 12. 0,05 g Pulv. Podophyllin, um 3 Uhr p. normaler Stuhl, um 5, 8 u. 12 Uhr p. Durchfall, 8 Uhr a.—8 Uhr p. 600 ccm Harnmenge, 0,0416 % u. 0,250 g Harnsäure
8 Uhr p.—8 Uhr a. 400 ccm Harnmenge, 0,0311 % u. 0,124 g Harnsäure
in 24 Stunden 1000 ccm Harnmene, 0,374 g Harnsäure
13./14. » » 1100 ccm Harnmenge, 0,0368 % u. 0,404 » »
14./15. » » 1350 » » 0,0169 » » 0,228 » »

Ergebnis: Der obstipierte Patient zeigt sehr kleinen »endogenen« Harnsäurewert. Durch 0,05 g Extract. colocynthidis am 8./9. keine Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung, am Nachtag (9./10.) Steigerung um 90 % gegen 7./8. Wirkung zwei Tage deutlich.

Durch 0,05 g Pulv. Podophyllin am 12./13. Steigerung um 27 % gegen den hohen Harnsäurewert vom 11./12., der noch unter der Wirkung des Extract. colocynthidis zu stehen scheint. Am 13./14. Steigerung um 37 %.

Crotonöl.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, purinarm ernährt.

5./6. II. 1913, 1570 ccm Harnmenge, 0,0176 % u. 0,276 g Harnsäure
6./7. » » 1820 » » 0,015 » » 0,273 » »
7./8. » » um 12 Uhr a. und 3 Uhr p. je 0,03 g Ol. crotonis
1460 ccm Harnmenge, 0,0214 % u. 0,312 g Harnsäure
8./9. » » 1140 » » 0,0263 » » 0,299 » »
9./10. » » 1130 » » 0,0203 » » 0,229 » »
10./11. » » 1700 » » 0,0169 » » 0,287 » »

Ergebnis: Durch 0,06 g Ol. crotonis geringe Steigerung der Harnsäureausfuhr, um 14 % gegen den Vortag. Der Wert vom 9. 10. ist vielleicht als negative Schwankung anzusehen, noch verursacht durch die Medikation.

Crotonöl.

Patient C. F., 19 Jahre, 61 kg. Chronische Tuberculos. pulmon. seit 27. I. purinarm ernährt.

29./30. I. 1913, 1880 ccm Harnmenge, 0,021 % u. 0,395 g Harnsäure
30./31. » » 1940 » » 0,0173 » » 0,335 » »
31. I./1. II. » um 8 Uhr a. 0,02 g Ol. crotonis, nach 2 Stunden gegebrochen, mehrere Durchfälle während des Tages
750 ccm Harnmenge, 0,0746 % u. 0,560 g Harnsäure
1./2. II. » 930 » » 0,054 » » 0,520 » »
2./3. » » 950 » » 0,0461 » » 0,438 » »
am 3. II. entlassen.

Ergebnis: Durch 0,02 g Crotonöl Steigerung der Harnsäureausfuhr um 67 % gegen den Vortrag, Wirkung drei Tage deutlich.

Rizinusöl und Aloë.

Patient A. R., 46 Jahre, 59 kg. Tabes dorsalis, Obstipation, seit 30. XII. 1912 purinarm ernährt.

1./2.	I. 1913,	1600	ccm	Harnmenge,	0,0098 %	und	0,156	g	Harnsäure
2./3.	» »	1580	»	»	0,0075 »	»	0,119	»	»
6./7.	» »	1200	»	»	0,0071 »	»	0,150	»	»
7./8.	» »	um 8 Uhr a. ein Eßlöffel Rizinusöl							
	8 Uhr a.—12	»	a.	230	ccm	Harnmenge,	0,055	g	Harnsäure
	12 » a.— 4	»	p.	190	»	»	0,047	»	»
	4 » p.— 8	»	p.	210	»	»	0,020	»	»
	8 » p.—12	»	p.	170	»	»	0,022	»	»
	12 » p.— 4	»	a.	300	»	»	0,048	»	»
	4 » p.— 8	»	a.	155	»	»	0,047	»	»
	in 24 Stunden			1255	»	»	0,239	»	»
8./9.	I. 1913,	1700	ccm	Harnmenge,	0,0165 %	und	0,281	g	Harnsäure
9./10.	» »	1510	»	»	0,0083 »	»	0,124	»	»
10./11.	» »	um 8 Uhr a. und 10 Uhr a. je 0,3 g Aloës, Durchfall							
		1750	ccm	Harnmenge,	0,225	g	Harnsäure		
11./12.	» »	1980	»	»	0,275	»	»		
12./13.	» »	1320	»	»	0,154	»	»		

Ergebnis: Der obstipierte Patient (Tabiker) zeigt sehr geringe Harnsäurewerte. Erklärung siehe weiter unten. Am 7./8. erfolgt durch einen Eßlöffel Rizinusöl eine Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Vortag (6./7.) um 60 %, am 8./9., wo zweimal Durchfall auftrat, um 86 %. Die beiden Wirkungstage (7./8. und 8./9.) zeigen gegen Vor- und Nachtag (6./7. und 9./10.) eine um 90 % vermehrte Ausfuhr.

Durch 0,3 g Aloë erfolgt Steigerung der Harnsäureausfuhr um 86 % am 10./11. und 129 % am 11./12. gegen den Vortag (9./10.), um 50 % am 10./11. und 83 % am 11./12. gegen den Mittelwert vom 6./7. (vgl. 1./2. und 12./13).

Rizinusöl.

Patient A. H., 38 Jahre, 63 kg. Neurasthenie, gleichmäßige gemischte Kost.

11./12.	I. 1913,	2650	ccm	Harnmenge,	0,022 %	und	0,583	g	Harnsäure
12./13.	» »	um 8 Uhr a. zwei Eßlöffel Rizinusöl							
		1720	ccm	Harnmenge,	0,0394 %	und	0,678	g	Harnsäure
13./14.	» »	1750	»	»	0,0338 »	»	0,591	»	»

Ergebnis: Es erfolgt am 12./13. durch zwei Eßlöffel 30 g Ol. ricini eine geringe aber deutliche Steigerung um 17 %, gegen den an sich schon hohen Harnsäurewert des Vortages.

Rizinusöl.

Patient G. J., 55 Jahre, 62 kg. Myocarditis, purinarm ernährt.

18./19. II. 1913, 1320 ccm Harnmenge, 0,027 % und 0,356 g Harnsäure
19./20. » » 1930 » » 0,0173 » » 0,333 » »
20./21. » » 1900 » » 0,0199 » » 0,377 » »
21./22. » » 1500 » » 0,0184 » » 0,276 » »
22./23. » » um 8 Uhr a. am 22. ein Eßlöffel Rizinusöl, es erfolgt normaler Stuhl
1760 ccm Harnmenge, 0,0251% und 0,442 g Harnsäure
23./24. » » 1870 » » 0,0229 » » 0,428 » »
24./25. » » um 8 Uhr a., am 24. $^1/_2$ Eßlöffel Rizinusöl
1550 ccm Harnmenge, 0,0218% und 0,337 g Harnsäure
25./26. » » 1330 » » 0,027 » » 0,359 » »
26./27. » » 1270 » » 0,0263 » » 0,321 » »
27./28. » » 1400 » » 0,023 » » 0,322 » »
28./29. » » 1130 » » 0,030 » » 0,339 » »

Ergebnis: Das Mittel aus den Harnsäurewerten der vier Vortage beträgt 0,337 g. Am 22./23. erfolgt durch einen Eßlöffel Rizinusöl eine Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Mittelwert (0,337 g) um 31%, gegen den Vortag (21./22.) um 60%. $^1/_2$ Eßlöffel Rizinusöl am 24./25. bleibt ohne Wirkung.

Rizinusöl und Sulfur.

Patient H. J., 16 Jahre, 68 kg. Anämie, seit 11. II. purinarm ernährt.

12./13. II. 1913, 1550 ccm Harnmenge, 0,0195% und 0,302 g Harnsäure
13./14. » » 1900 » » 0,0173 » » 0,328 » »
um 6 Uhr a. am 14. ein Eßlöffel Rizinusöl
14./15. » » 1550 ccm Harnmenge, 0,030 % und 0,465 g Harnsäure
15./16. » » 2100 » » 0,0214 » » 0,449 » »
16./17. » » 2700 » » 0,0161 » » 0,435 » »
17./18. » » 1690 » » 0,0218 » » 0,368 » »
18./19. » » 2250 » » 0,0113 » » 0,253 » »
19./20. » » 1350 » » 0,0169 » » 0,228 » »
am 19. II. 4 g Sulfur. praecipitat. in capsul. im Laufe des Tages
20./21. » » 1650 ccm Harnmenge, 0,0218% und 0,360 g Harnsäure
21./22. » » 1640 » » 0,0311 » » 0,510 » »
22./23. » » 1600 » » 0,0173 » » 0,276 » »

Ergebnis: Mittelwert vom 12./13. und 13./14. beträgt 0,315 g. Durch Rizinusöl Steigerung der Harnsäureausfuhr

am 14./15. auf 0,465 g, d. h. um 47% gegen den Mittelwert
» 15./16. » 0,449 » » » 42 » » » »
» 16./17. » 0,435 » » » 38 » » » »

Die Wirkung ist auffallend protrahiert: die Depression am 18./19. um 20% gegen den Mittelwert und am 19./20. um 28% ist wohl als noch durch

die Medikation bedingte negative Schwankung anzusehen. Das an diesen beiden Tagen entstandene Minus in der Harnsäureausfuhr beträgt 0,149 g, während das Plus vom 14./15.—17./18. 0,457 g beträgt. Also auch hierbei, wie bei Atophan und anderen Mitteln kein quantitatives Verhältnis zur Steigerung in der Ausfuhr.

Die 4 g Sulfur. praecipitat zeigen am 19./20. noch keine Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung, am 20./21. ist die Wirkung deutlich (0,360). Am 21./22. Steigerung auf 0,510 g, d. h. um 62% gegen den Mittelwert. Am 20. und 21. erfolgten mehrere breiige Stühle.

Sulfur.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, purinarm ernährt.

20./21. IV. 1913, 420 ccm Harnmenge, 0,1088% und 0,457 g Harnsäure
21./22. » » 530 » » 0,0889 » » 0,471 » »
22./23. » » 530 » » 0,0878 » » 0,465 » »
0,460 g Mittelwert
28./29. » » 400 ccm Harnmenge, 0,1155% und 0,462 g Harnsäure
29./30. » » 520 » » 0,1174 » » 0,610 » »
am 29. dreimal 2,0 g Sulfur. praecipitat
am 30. mehrmals Stuhl
30. IV./1. V. 1913, 440 ccm Harnmenge, 0,1174% u. 0,517 g Harnsäure
1./2. » » 460 » » 0,0274 » » 0,126 » »
2./3. » » 530 » » 0,0555 » » 0,294 » »

Ergebnis: Am 29./30. durch 6 g Sulfur. praecip. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 32% gegen den Vortag. Am 1./2. und 2./3. V. starke Depression; ob noch durch die Medikation bedingt?

Santonin.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose und Helminthiasis, gleichmäßige, gemischte Kost.

3./4. II. 1913, 1800 ccm Harnmenge, 0,029 % und 0,526 g Harnsäure
4./5. » » 1470 » » 0,0375 » » 0,551 » »
5./6. » » 1770 » » 0,0304 » » 0,538 » »
6./7. » » 1440 » » 0,0368 » » 0,530 » »
am 6. II. um 12 Uhr a. und 4 Uhr p. je 0,025 g Santonin
7./8. » » 1810 ccm Harnmenge, 0,0398% und 0,720 g Harnsäure
8./9. » » 1750 » » 0,0334 » » 0,585 » »

Ergebnis: Der Mittelwert vom 3./4.—6./7. beträgt 0,536 g. Durch 0,05 g Santonin erfolgt am Nachtag eine um 36% vermehrte Harnsäureausscheidung.

Glycerin.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

11./12. IV. 1913, 1710 ccm Harnmenge, 0,0311% und 0,523 g Harnsäure
12./13. » » 60 g Glyzerin verdünnt eßlöffelweise
2460 ccm Harnmenge, 0,027 % und 0,664 g Harnsäure
13./14. » » 1980 » » 0,0244 » » 0,483 » »

14./15. IV. 1913, 1860 ccm Harnmenge, 0,0289% und 0,583 g Harnsäure
15./16. » » } zusammen bestimmt 3550 ccm Harnmenge, 0,029% und
16./17. » » } je 0,517 g Harnsäure
17./18. » » 1630 ccm Harnmenge, 0,0323% und 0,526 g Harnsäure.

Ergebnis: Durch 60 g Glyzerin erfolgt gegen den Vortag eine um 25% vermehrte Harnsäureausscheidung. Die Diurese ist vermehrt; am 13./14. deutliche negative Schwankung.

Chloralhydrat.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronica, purinarm ernährt.

24./25. III. 1913, 1080 ccm Harnmenge, 0,0143% und 0,154 g Harnsäure
25./26. » » 1080 » » 0,0155 » » 0,168 » »
26./27. » » im Laufe des Tages eßlöffelweise Chloralhydrat 1,33 g 60,0 ohne subjektive Wirkung
1400 ccm Harnmenge, 0,0155% und 0,217 g Harnsäure
27./28. » » 1300 » » 0,0131 » » 0,170 » »

Ergebnis: Durch 1,33 g Chloralhydrat erfolgt eine geringe aber deutliche Steigerung der Harnsäureausfuhr um 29% gegen den Vortag.

Cholin.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Artbritis chronica, purinarm ernährt.

21./22. III. 1913, 760 ccm Harnmenge, 0,0236% und 0,179 g Harnsäure
22./23. » » Cholin. hydrochlor. (Merck) 0,5 g/200,0 eßlöffelweise
880 ccm Harnmenge, 0,0286% und 0,251 g Harnsäure
23./24. » » 1290 » » 0,0155 » » 0,199 » »
24./25. » » 1080 » » 0,0143 » » 0,154 » »
25./26. » » 1080 » » 0,0155 » » 0,168 » »

Ergebnis: Durch 0,5 g Cholin per os, die von der Patientin symptomlos vertragen wurden (Temperatur, Puls, Blutdruck blieb unbeeinflußt), erfolgt eine Steigerung der Harnsäureausscheidung gegen den Vortag um 40%.

Dieselbe Patientin:

30./31. III. 1913, 1350 ccm Harnmenge, 0,015% und 0,202 g Harnsäure
31./1. IV. » 750 » » 0,0281 » » 0,211 » »
1./2. » » Cholin. hydrochlor. (Merck) 1,5 g/200 eßlöffelweise, symptomlos vertragen
1200 ccm Harnmenge, 0,0203% und 0,243 g Harnsäure
2./3. » » 1080 » » 0,0248 » » 0,267 » »
3./4. » » 650 » » 0,0311 » » 0,202 » »

Ergebnis: Das Mittel der Harnsäureausscheidung vom 30./31. und 31./1. beträgt 0,206 g. Am 1./2. erfolgt durch 1,5 g Cholin eine Steigerung gegen das Mittel um 18%, am 2./3. um 30%.

Cholin.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

Mittelwert der täglichen Harnsäureausscheidung aus früheren Versuchen 0,270 g (vgl. Uzara und Atophan).

21./22. III. 1913, 1260 ccm Harnmenge, 0,018 % und 0,227 g Harnsäure
22./23. » » Cholin. hydrochloric. (Höchst) 0,5 g/200,0 eßlöffelweise, leichte Übelkeit
500 ccm Harnmenge, 0,0195 % und 0,107 g Harnsäure
23./24. » » 630 » » 0,075 » » 0,473 » »
24./25. » » 1300 » » 0,0285 » » 0,371 » »
25./26. » » 1140 » » 0,0319 » » 0,364 » »
26./27. » » 1730 » » 0,218 » » 0,377 » »
27./28. » » 1100 » » 0,033 » » 0,363 » »
28./29. » » 1940 » » 0,0191 » » 0,371 » »
29./30. » » 1770 » » 0,0188 » » 0,332 » »
30./31. » » 1350 » » 0,0266 » » 0,359 » »
31./1. IV. » 1550 » » 0,0124 » » 0,192 » »

Ergebnis: Am 21./22. wurden 0,227 g Harnsäure ausgeschieden, also unter dem früheren Mittelwert (0,270 g). Durch 0,5 g Cholin erfolgt Herabsetzung der Ausfuhr gegen den Vortag um 50 %, am folgenden Tag (23./24.) aber Steigerung gegen den 21./22. um 108 %, gegen den Mittelwert (0,270 g) um 74 %. Es besteht sieben weitere Tage eine um 0,1 g gegen den Mittelwert vermehrte Ausfuhr. Der Gefäßeffekt des Cholins spricht sich auch in der Diurese aus, die bedeutend herabgesetzt ist.

21./22. III. 1260 ccm
22./23. » 500 »
23./24. » 630 »
24./25. » 1300 »

Neurin.

(Siehe auch die oben mitgeteilte Untersuchung mit Colchicin und Neurin an der Patientin A. K.)

Patientin K. H., 17 Jahre, 62 kg. Vaginalkatarrh, purinarm ernährt.

22. 23. IV. 1913, 1100 ccm Harnmenge, 0,0405 % und 0,446 g Harnsäure
23./24. » » 1140 » » 0,0424 » » 0,483 » »
24./25. » » um 12 Uhr a. 40 mg Neurin. hydrochl. subkutan, um 3,30 Uhr p. 30 mg Neurin. hydrochl. subkutan
1160 ccm Harnmenge, 0,0518 % und 0,601 g Harnsäure.
Nachtage fehlen.

Ergebnis: Trotz der Gefäßerweiterung in der Peripherie (starke Rötung der Haut, Schwitzen) durch 0,070 g Neurin subkutan Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen das Vortagemittel um 29 %.

Neurin.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

24./25. IV. 1913, 1960 ccm Harnmenge, 0,0218% und 0,426 g Harnsäure
25./26. » » Neurin. hydrochlor. (Merck) 0,12 g/100,0 eßlöffelweise, typische Symptome
2300 ccm Harnmenge, 0,0188% und 0,431 g Harnsäure
26./27. » » 2180 » » 0,0319 » » 0,695 » »
27./28. » » 1630 » » 0,030 » » 0,489 » »
28./29. » » 1680 » » 0,024 » » 0,403 » »
29./30. » » 1730 » » 0,0304 » » 0,526 » »
30./1. V. » 1450 » » 0,0338 » » 0,490 » »
1./2. » » Neurin. hydrochlor. (Merck) 0,5 g/500,0 eßlöffelweise, typische Symptome
2150 ccm Harnmenge, 0,018 % und 0,387 g Harnsäure
2./3. » » 2550 » » 0,0233 » » 0,595 » »
3./4. » » 2660 » » 0,0165 » » 0,439 » »
4./5. » » 2540 » » 0,0251 » » 0,638 » »
5./6. » » 1900 » » 0,0248 » » 0,470 » »
6./7. » » 2080 » » 0,0161 » » 0,335 » »
7./8. » » 1500 » » 0,0311 » » 0,467 » »

Ergebnis: Durch 0,12 g Neurin per os am Nachtag (26./27.) Steigerung der Harnsäureausfuhr um 61%, am Versuchstag selbst (25./26.) keine Wirkung.

Durch 0,5 g Neurin per os Herabsetzung der Harnsäureausfuhr um 21% gegen den Vortag (30./1. V.). Am Nachtag (2./3.) Steigerung um 21% gegen 30./1. V. Weiterhin auffallend schwankende Harnsäurewerte, wie sie sonst bei gleicher purinarmer Ernährung nicht vorkommen. Die Diurese wird deutlich vermehrt.

Physostigmin.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose, purinarm ernährt.

6./7. III. 1913, 2250 ccm Harnmenge, 0,0158% und 0,356 g Harnsäure
7./8. » » 1310 » » 0,0263 » » 0,345 » »
8./9. » » 0,006 g/200,0 Physostigmin. salicylic. eßlöffelweise; Puls, Blutdruck unverändert, keine Symptome von Seiten des Darmes
2000 ccm Harnmenge, 0,0206% und 0,412 g Harnsäure
9./10. » » 930 » » 0,0394 » » 0,366 » »

Ergebnis: Durch die geringe Dosis von 0,006 g Physostigmin, die nicht hinreichte, wahrnehmbare Wirkung auf den Darm auszulösen, Steigerung der Harnsäureausfuhr um 19%.

Physostigmin.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

6./7. III. 1913, 1670 ccm Harnmenge, 0,0225% und 0,376 g Harnsäure
7./8. » » 0,005 g/75,0 Physostigmin. salicylic. eßlöffelweise, ohne subjektive Wirkung
900 ccm Harnmenge, 0,048 % und 0,432 g Harnsäure
8./9. » » 1650 » » 0,0233 » » 0,384 » »
9./10. » » 1850 » » 0,018 » » 0,333 » »

Ergebnis: Durch 0,005 g Physostigmin wird die Harnsäureausfuhr gegen den Vortag um 15% vermehrt.

Strontium.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

3./4. III. 1913, 2970 ccm Harnmenge, 0,0075% und 0,222 g Harnsäure
4./5. » » 2800 » » 0,0083 » » 0,232 » »
5./6. » » Stront. acetic. solut. 0,5/250,0 g eßlöffelweise
2240 ccm Harnmenge, 0,0135% und 0,302 g Harnsäure
6./7. » » 2230 » » 0,018 » » 0,401 » »
7./8. » » 2100 » » 0,0143 » » 0,299 » »
14./15. » » 2120 » » 0,012 » » 0,254 » »
15./16. » » Stront. lactic. 2,0 g in pulv.
2120 ccm Harnmenge, 0,0195% und 0,413 g Harnsäure
16./17. » » 2000 » » 0,026 » » 0,412 g »

Ergebnis: Durch 0,5 g Stront. acet. Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den 4./5. um 30%, am Nachtag (6./7.) um 73%. Durch 2 g Stront. lactic. Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den 14./15. um 62% zwei Tage hindurch.

Strontium und Theophyllin.

Patient G. J., 25 Jahre, 68 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

26./27. I. 1913, 1260 ccm Harnmenge, 0,0334% und 0,421 g Harnsäure
27./28. » » Stront. lact. in pulv. dreimal 2 g
1470 ccm Harnmenge, 0,032 % und 0,470 g Harnsäure
28./29. » » 1235 » » 0,046 » » 0,597 » »
29./30. » » 1330 » » 0,0484 » » 0,644 » »
30./31. » » 1420 » » 0,033 » » 0,469 » »
31./1. II. » Theophyllin 0,3 g in pulv.
1910 ccm Harnmenge, 0,0296% und 0,565 g Harnsäure
1./2. » » 1360 » » 0,033 » » 0,448 » »

Ergebnis: Am 27./28. durch 6 g Stront. lactic. geringe Steigerung gegen Vortag (26./27.), an den beiden Nachtagen aber beträgt die Steigerung 41% und 53% gegen die Harnsäureausfuhr vom 26./27. Am 31./1. II. durch 0,3 g Theophyllin Steigerung der Harnsäureausfuhr um 20% gegen den Vortag (30./31.).

Natrium bicarbonicum.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

3./4. IV. 1913,	1350 ccm Harnmenge,	0,0248 %	und	0,334 g	Harnsäure
4./5. » »	520 » »	0,0601 »	»	0,313 »	»
5./6. » »	470 » »	0,0716 »	»	0,337 »	»
	am 5. IV. Natrii bicarbonic. 10,0 g in pulv.				
6./7. » »	1220 ccm Harnmenge,	0,036 %	und	0,439 g	Harnsäure
7./8. » »	1720 » »	0,0248 »	»	0,427 »	»
8./9. » »	1300 » »	0,024 »	»	0,312 »	»

Ergebnis: Durch 10 g Natrium bicarbonicum am 5./6. kaum Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. An den beiden Nachtagen aber (auch in den Versuchen mit den Strontiumsalzen trat die Wirkung an den Nachtagen ein) deutliche Steigerung, gegen das Mittel vom 3./4. und 4./5. (0,323 g) um 38 %. Auch bei den Versuchen anderer Autoren mit »exogenem Purin«, bei denen Alkalien gegeben wurde, zeigte sich die vermehrte Ausfuhr erst nachträglich.

Piperazin.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, purinarm ernährt.

12./13. IV. 1913,	1560 ccm Harnmenge,	0,0184 %	und	0,287 g	Harnsäure
13./14. » »	1890 » »	0,0113 »	»	0,213 »	»
14./15. » »	Piperazin 1,5 g/200 eßlöffelweise				
	1560 ccm Harnmenge,	0,0296 %	und	0,462 »	»
15./16. » »	2000 » »	0,0199 »	»	0,398 »	»
16./17. » »	1900 » »	0,0124 »	»	0,236 »	»
17./18. » »	1670 » »	0,012 »	»	0,200 »	»

Ergebnis: Durch 1,5 g Piperazin erfolgt am 14./15. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 117 % auf 217 % gegen den Vortag.

Piperazin.

Patient F. B., 43 Jahre, 58 kg. Gelenkrheumatismus, purinarm ernährt.

28./29. V. 1913,	810 ccm Harnmenge,	0,0389 %	und	0,322 g	Harnsäure
29./30. » »	1070 » »	0,0308 »	»	0,329 »	»
30./31. » »	1010 » »	0,0308 »	»	0,310 »	»
31. V./1. VI. »	Piperazin 2,5 g/200 eßlöffelweise				
	980 ccm Harnmenge,	0,0413 %	und	0,404 g	Harnsäure
1./2. VI. 1913,	1420 » »	0,0371 »	»	0,527 »	»
2./3. » »	1020 » »	0,0312 »	»	0,321 »	»

Ergebnis: Durch 2,5 g Piperazin erfolgt am 31./1. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 30 % gegen den 30./31., am 1./2. um 70 %.

Eine große Zahl von Einzelbeobachtungen über die pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung findet sich außer in der bereits eingangs erwähnten Literatur noch zusammengestellt in v. Noordens »Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels« und bei Minkowski »Die Gicht« in Nothnagels Spezieller Pathologie und Therapie. Es ist auffällig, wie widersprechend die Beobachtungen der verschiedenen Autoren sind. So fanden z. B. Macleod und Haskins[1]) durch Alkalien Vermehrung, ebenso weist der von mir mitgeteilte Fall deutliche Steigerung (um 38 %) bei Verabreichung von 10 g Natr. bic. auf, während E. W. Rockwood und C. von Epps nur geringe oder keine Steigerung fanden[2]). Ebenso Gilardoni[3]). Für das Koffein fanden Hess und Schmoll[4]) Vermehrung, Brugsch[5]) bald Vermehrung, bald nicht, sogar beim selben Individuum, Levinthal[6]) fand nur geringfügige Wirkung. Ebenso widersprechend sind die Angaben über die Colchicinwirkung; Vermehrung, wie ich sie selbst feststellen konnte, fanden Mairet und Combemale[7]) nach 5 mg, ferner Jackson und Blackfan[8]) keine Wirkung fand His[9]). Verminderung stellte Lecorché[10]) fest (allerdings bei Anwendung des Tinctura colchici). Man vergleiche ferner die verschiedenen Angaben den Einfluß des Alkohols betreffend, von Landau, Schittenhelm, Beebe, Chittenden, Weiß, Haeser (Literatur), Rosemann, Literaturangaben bei Neubauer-Huppert[11]). Diese verschiedenen Resultate können nicht auf Beobachtungsfehlern beruhen. Es handelt sich dabei um leicht resorbierbare Pharmaka, denen nach der Resorption die mannigfaltigsten Angriffspunkte zukommen; man wird wohl die verschiedensten Faktoren wie Ionengleichgewicht (man denke z. B. in solchen Fällen, wo Harnsäurevermehrung nach Alkalien, Lithium und Strontium auftritt, an Verdrängungvon Calciumionen), die teilweise im Harn, teilweise im Kot stattfindende Eliminierung bestimmter Ionen, deren Gesetzmäßigkeit wir nicht kennen. Ferner Faktoren wie Erregung des zentralen Nerven-

1) Journal of biological chemistry 1906, II, S. 231.
2) Journ. of Physiol. 1907, XIX, S. 97.
3) Therap. Monatshefte XVIII. S. 69, 1904.
4) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 37.
5) Med. Klinik 5. Jan. 1913, Nr. 1, S. 7.
6) Zeitschr. f. phys. Chemie 1912, 77, S. 277, dort auch Zusammenstellung der sich widersprechenden Ergebnisse.
7) Malys Jahrbücher 1887, S. 63.
8) Albany medic. Anals 1907, 1, S. 24.
9) His, Arch. f. klin. Med. Bd. 65, S. 156.
10) Traitè de la goutte, Paris 1884.
11) a. a. O. S. 914.

systems, Ladungszustand im vegetativen Nervensystem [1]), Beeinflussung der Herztätigkeit (so ist es denkbar, daß bei verengerter Strombahn und erhöhter Herzaktion (Koffein?), bei erweiterter Strombahn und herabgesetzter Herzaktion (Chloral?) das zeitliche Stromvolumen sich nicht wesentlich ändert und nur geringe Wirkung auf die Harnsäureausscheidung in dem einen oder anderen Sinne resultiert) in Rechnung stellen müssen.

Es wird noch ein großes Tatsachenmaterial beizubringen sein, ehe sich Zusammenhänge in diesen komplexen Erscheinungen aufzeigen lassen. Demgegenüber scheint es aber nicht wie Zufall, wenn deutliche, einsinnige, sofortige Wirkung, sowohl harnsäurevermindernde wie -vermehrende bei schwerlöslichen oder schwerresorbierbaren Pharmacis angetroffen wird: Die Reihe der Adstringentien; das Tanningen, auch das Tannin, das erst im Darmrohr zu resorbierbaren Alkali- und Eiweißverbindungen umgesetzt werden muß [2]), welchen letzteren nach unserem Wissen keine Wirkungen mehr zukommt. (An dieser Stelle sei auch erwähnt, daß ich bei rektaler Verabreichung von 3 g Tannin keine Einwirkung auf Harnsäureausfuhr feststellen konnte, ferner Bismutum subnitricum, das fast unlösliche Baryum sulfuricum, die Uzaradroge, von der Gürber [3]) schreibt, daß sie auch vom Darm aus schwer resorbierbar ist oder durch die Säure des Magens die resorptiv wirksamen Stoffe zerstört werden; andererseits das harnsäurevermehrende wasserunlösliche Atophan, die freie Salizylsäure; wieweit die Salizylate hierher gehören wäre noch zu untersuchen [4]), das schwer resorbierbare Santonin [5]). Die Mehrzahl der Laxantien, besonders die als Öl verabreichten, der Schwefel, schließlich die schwerlöslichen Purinbasen, soweit sie die Harnsäure vermehren, besonders das Hypoxanthin, ferner die in den Nukleinsäurepräparaten wirksamen Substanzen. Es scheint also, daß wir eine sichere Beeinflussung der Harnsäureausscheidung vor allem von den Pharmacis zu erwarten haben, denen infolge ihrer Schwerlöslichkeit oder Resorbierbarkeit ein lokaler Angriffspunkt im Darmtraktus zukommt. Von den Löslichkeitsverhältnissen unabhängig ist dieser

---

1) G. Katsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913, XII, S. 271.

2) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie 1913, S. 418.

3) Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40. Über Uzara, ein neues organotrop wirkendes Antidiarrhoikum.

4) Vgl. Jacoby und Bondy, Hofmeist. Beiträge 1906, Bd. 7, S. 514.

5) Meyer-Gottlieb 1911. S. 472.

Angriffspunkt für die das vegetative Nervensystem mächtig beeinflußenden Alkaloide.

Wie weit entsprechen nun die uns bekannten und hier vorliegenden Tatsachen der eingangs ausgesprochenen Gesetzmäßigkeit von der Größe der Pfortaderdurchblutung und Darmsekretionserregung und andererseits der Harnsäureausfuhr? Von den Adstringentien wissen wir, daß sie nur oberflächlich angreifend die Sekretion der Drüsen herabsetzen[1]), die Blutkapillaren und Arteriolen verengern, die Endothelien derselben dichten[2]), die Gewebe trockner und blutärmer machen: »Eigenschaften, die im ganzen denen des gelockerten und geschwellten, geröteten, stark secernierenden und schmerzhaften, d. h. also des entzündeten Gewebes entgegengesetzt sind[3]).« Entsprechend hat sich verminderte Harnsäureausfuhr nach Tannin, Tanningen ergeben[4]). Wenn dagegen Ulrici[5]) keine Wirkung und Reichenau[6]) sogar Steigerung der Harnsäureausfuhr angibt, so entspricht das den Erfahrungen, daß bei größerer Konzentration, bei verletzten Geweben es zur reaktiven Entzündung, zur Erweiterung der Gefäßkapillaren kommen kann. Beim Bismutum subnitricum haben die vorliegenden Untersuchungen der adstringierenden Wirkung entsprechend ebenfalls die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr gezeigt. Wenn in den beiden Fällen, wo es mit Atophan zusammen verabreicht wurde, die Atophanwirkung nur teilweise, in einem Falle garnicht beinträchtigt ist, so wird das nur an der Dosierung liegen, es ist zu mutmaßen, daß auch das Bismutum subnitricum — ebenso wie Calcium, Baryum, Uzara, Atropin die entzündungsähnlichen Symptome der Atophanwirkung und damit auch die Vermehrung der Harnsäureausfuhr völlig aufheben kann. Was die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr bei den beiden Leukämikern anbelangt, so ist in Erwägung zu ziehen, ob wirklich wie bisher angenommen die Leukocyten allein die Lieferanten des Harnsäureüberschusses sind (auch Befunde von J. Sohn[7]) sprechen mir dagegen); es wäre schwer verständlich wie dem im Darmkanal angreifenden Wismut eine solche herabsetzende Wirkung zukäme. Für die Pneumonie, der einzigen

1) Schütz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1890, Bd. 27.

2) Heinz, Virchows Archiv 1889, Bd. 116.

3) Meyer-Gottlieb, II, S. 192.

4) K. Bohland, Münch. med. Wochenschr. Nr. 16, 1899; Rappoport, Inaug.-Diss. Bonn 1900; Dolff, Inaug.-Diss. Bonn 1898.

5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 46, 321.

6) Biochem. Zeitschr. 21, 76, 1909.

7) Wien. klin. Wochenschr. 26, S. 573, 1913.

Krankheit, bei der noch ähnliche hohe Werte wie bei der Leukämie vorkommen, geht aus F. Müllers Untersuchungen hervor, daß die Menge der Nukleinbasen, die sich in der hepatisierten Lunge auffinden läßt, nicht die Größe der Harnsäureausfuhr erklärt[1]). Bei der fortschreitenden Erkenntnis der Wirkungsweise toxischer Eiweißabbauprodukte aber[2]) ist dem nachzugehen, wie weit bei Leukämie und Pneumonie Gefäßlähmungen im Splanchnikusgebiete durch toxische Produkte in Betracht zu ziehen sind. Damit wäre uns die bedeutende Harnsäurevermehrung und ihre Unterdrückbarkeit durch ein Darmadstringens verständlicher.

Auch die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr durch Kalksalze erklärt sich aus deren adstringierender, die Gefäßkapillaren kontrahierende und vielleicht das vegetative Nervensystem im Sinne der Hemmung beeinflußender Wirkung[3]). Nachträglich ersah ich aus der Literatur, daß die Unterdrückung der Atophanwirkung durch Kalksalze bereits festgestellt war von anderer Seite[4]). Daß Kalksalze den »endogenen« Harnsäurewert herabsetzen können, hatte Lubienicki zuerst festgestellt[5]). Die Herabsetzung des Harnsäurewertes und die Aufhebung der Atophanwirkung durch Baryum entspricht der Erwartung; nach dem was wir von der gefäßkontrahierenden Wirkung des Baryums wissen, wobei der Angriffspunkt nicht in den Nervenendigungen, sondern in der Gefäßmuskulatur selbst erblickt wird. Es scheint nicht unwesentlich, daß das Sulfat verfüttert wurde, um lokale Wirkung zu gewährleisten. Die Einwirkung leichtlöslichen Baryumsalzes ist eine so vielgestaltige und auf den Darm in dem gefäßkontrahierenden Sinne wohl zu flüchtige. Im Selbstversuch zeigte sich nach Einnahme von 50 mg Baryumchlorid in wenigen Minuten Wärmegefühl in Kopf und Händen, Klopfen der Gefäße an Hals und Kopf, Rötung des Gesichts, beschleunigter Puls, Ohrensausen, Aufstoßen, klonische Zuckungen des Orbicularis oris, nach Stunden Oppressionsgefühl in der Hilusgegend, Gurren im Leib; nachts und am nächsten Morgen erfolgten mehrere breiige Entleerungen. Eine

---

1) F. Müller, Über die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie, Verhandl. d. Naturforsch. Gesellsch. Basel, Bd. 13, 1901; O. Simon, Arch. f. klin. Med. 70, 604, 1901 und Mayeda, ebenda 98, 587, 1910.

2) Vgl. Schittenhelm, »Über die Beziehung zwischen Anaphylaxie und Fieber«. Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden 1913.

3) Vgl. Chiari und Fröhlich, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 64, S. 214 und ebenda Bd. 65, S. 120.

4) Vgl. Wiechowski, Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 1252.

5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 68, 1912, S. 394.

Verminderung der Harnsäuremenge im Tagesharn war nicht festzustellen. Daß bei der Verfütterung des Baryumsulfats nicht dem Anion die Wirkung zukommt geht daraus hervor, daß Schwefelsäure allein als Limonade gegeben, die Harnsäure vermehrt, also müssen wir den Effekt dem Baryumion bei lokaler Applikation, um genügend protrahierte Wirkung zu gewährleisten, zuschreiben.

Bei dieser bedeutenden Einwirkung des Schwerspats auf den Stoffwechsel, ebenso wie von Bismut. subnitricum, die man beide für völlig unlöslich und indifferent hielt, muß man sich fragen, ob keine motorische Mitbeeinflussung des Darmes vorliegt. Über den Zusammenhang von Zirkulation und Motilität sind alle theoretisch denkbaren Möglichkeiten aufgestellt und vertreten worden, fast alle stimmen aber darin überein, daß Änderung der einen auch Änderung der anderen im Gefolge hat[1]), was bei der Beurteilung der Röntgenbilder des Darmes in Erwägung zu ziehen sein wird[2]).

Über Uzara, mit dem ich die stärkste Depression des »endogenen« Harnsäurewertes erhielt, schreibt Gürber (a. a. O.): »Der Blutdruck steigt unter der Uzarawirkung auf die doppelte Höhe und darüber, teils als Folge direkter Tonussteigerung der arteriellen Gefäßwand.« »Ausgeschnittene Gefäßstreifen reagieren auf Uzara fast ebenso wie auf Adrenalin«, »für Uzarin (den wirksamen Bestandteil der Droge) vermute ich den Angriffspunkt in den peripheren Endigungen des Hemmungsnerven der motorischen Magen- und Darmtätigkeit, der zum sympathischen Nervensystem gehörigen Nervi splanchnici, die aber nicht gelähmt, sondern durch Uzarin erregt werden«. Und Waldow[3]) schreibt über Uzara bei Dysenterie: »Die Stase in der hyperämischen Mucosa läßt nach und macht nach Wiederherstellung der Funktion des N. splanchnicus einem normalen Kreislauf Platz. Gleichzeitig wird die Sekretion des Darmes wieder geringer, die Blutungen hören auf. Während durch die Krankheit der N. splanchic. geschädigt wird und durch die Störung im ganzen Pfordadersystem eine Kreislaufschwäche und ein Erlahmen der Herzkraft droht, stellt Uzara den Tonus der Gefäße des Portalkreislaufs wieder her.« Danach entsprechen meine Befunde mit Uzara die Harnsäureausscheidung betreffend durchaus den theoretischen Voraussetzungen.

---

1) Vgl. G. Katsch, »Pharmakologische Einflüsse auf den Darm bei physiologischer Versuchsanordnung« a. a. O. S. 256.

2) Vgl. auch B. Stiller, Arch. f. Verdauungskrankheiten 18. I. 1912 »Zur Frage des radiologischen Magens«.

3) Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 17, 1913.

Von den verschiedenartigen Wirkungen des Mutterkorns sei hier die uns interessierenden gefäßkontrahierende hervorgehoben[1]), die unter Umständen krampfhaft und mit hochgradiger Blutdrucksteigerung verbunden sein kann[2]). Entsprechend teilt Bohland[3]) folgenden Versuch mit:

	Vortag	0,856 g Harnsäure
dreimal 0,5	Secale corn.	0,604 » »
» » »	»	0,157 » »
» » »	»	0,546 » »
	Nachperiode Mittel	0,602 » »

Auch daß die Mehrzahl der Autoren[4]) bei Antipyrin und Phenacetin Herabsetzung der Harnsäureausfuhr fanden, fügt sich unseren Anschauungen über die Beeinflussung der Pfortaderzirkulation durch Antipyretika. Ob die mehrfach für Chinin festgestellte Harnsäureherabsetzung hierher gehört[5]), wage ich zurzeit nicht zu entscheiden.

Für das Atropin, den Hemmer der sekretorischen Darmtätigkeit, haben die Harnsäureherabsetzung Horbaczewski[6]), später Bohland (a. a. O.) erwiesen. Ich habe vorstehend die Unterdrückung der Atophanwirkung durch Atropin mitgeteilt mit der nachfolgenden, drei Tage dauernden Depression der Harnsäuremenge. Es ist noch der auffallenden Erscheinung Erwähnung zu tun, daß die Zirkulation nicht in der augenfälligen Weise herabgesetzt wird durch das Atropin wie die sekretorische Tätigkeit. Wohl habe ich geringes Erblassen bei Inspektionsversuchen an Kaninchen und Meerschweinchen sehen können, Katsch (a. a. O.) hat nur einmal ein momentanes, schnell verschwindendes Erblassen bei seinen Bauchfenstertieren nach Atropin registriert; andererseits konnte ich die Atophanhyperämie bei Bauchfensterkaninchen durch Atropin sofort aufheben. Wir werden nicht fehlgehen, für den Menschen eine der verminderten Drüsentätigkeit entsprechende Herabsetzung der Zirkulation anzunehmen. In Vergiftungsfällen tritt bei peripherer Gefäßlähmung eine Blutdruck-

1) Meyer-Gottlieb, II. Aufl., S. 203.

2) Vgl. Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Zirkulation. Preisschrift und Dissertation. Göttingen 1905.

3) a. a. O. 1899.

4) Literatur siehe Bohland a. a. O.

5) Horbaczewski, Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaft Bd. 100; Richter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27, S. 305; R. Daniel, Dissert. Bonn 1898; Bohland, a. a. O.

6) Monatshefte für Chemie 12, 232, 1891.

steigerung ein, die sich nur aus einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet erklären läßt[1]). Es werden uns später eingehende Untersuchungen gerade mit Atropin, bei dem die Drüsenwirkung im Vordergrund steht, verglichen mit der Wirkung von rein gefäßangreifenden Mitteln, wobei die Harnsäuremenge als Indikator dienen soll, die eingangs besprochene Beziehung zwischen Sekretion und Zirkulation im Darmgebiet klarstellen helfen können.

Die Prädilektionsstellen für Kapillargifte sind die Darmgefäße, die Einwirkung kann sich außer auf die Kapillaren auch auf die kleineren Arterien erstrecken. Besonders kommen hier in Betracht das Arsen, Antimon, Emetin, Colchicin und Sepsin. Es hat sich nun auch die Voraussetzung bestätigend, obgleich nur therapeutische Dosen zur Verwendung kamen, die entsprechende Harnsäurevermehrung feststellen lassen. Sicher würden auch in der Harnsäureeliminierung bedeutendere Effekte zu erwarten sein, wenn es sich um Dosen handelte, die einen vollentwickelten toxischen Zustand sicher hervorbringen. Es wird in Vergiftungsfällen sich dem Kliniker weitere Gelegenheit bieten, die harnsäurevermehrende Wirkung der Kapillargifte zu bestätigen. Beim Emetin erfolgte in dem Falle des Patienten S. nachträglich eine Harnsäureherabsetzung. Er hatte eine größere Dosis (fünfmal 0,05 g) Rad. Ipecacuanha erhalten. Daß hierbei nachträglich die stark adstringierende Ipecacuanhagerbsäure zur Wirkung kommt, ist wahrscheinlich. In größeren Dosen tritt die Emetinwirkung ja ganz zurück, um der Gerbsäurewirkung Platz zu machen, daher auch die Anwendung als Ruhrwurzel[2]). Beim Colchicin ist in dem Falle des Patienten G., wo wirklich Einwirkung auf den Darm vorhanden, es erfolgten mehrfache Stühle, die Steigerung deutlich (um 25 %). Die Untersuchung hat mit technischen Schwierigkeiten zu rechnen; bei wiederholten heftigen Entleerungen den Urin quantitativ zu sammeln, erfordert gewissenhafte Patienten. Die heftige Gastroenteritis nach Colchicinvergiftung ist zwar bekannt. Doch konnte Jacoby eine ausgesprochene Gefäßwirkung[3]) nicht nachweisen. Ich selbst versuchte ein Bild zu gewinnen, toxische Dosen am Meerschweinchen zeigten nicht die Gefäßlähmung wie bei großen Salizylsäure- und Atophandosen, wo bald die Strombahn weit eröffnet wird und durch Arterialisierung der Darm hellrot aussieht. Es kam zur leichten Stase und als auffallendstes Symptom zeigte

1) Katsch, a. a. O.

2) Meyer-Gottlieb, II, S. 164.

3) Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicingift. Archiv für exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 27.

sich mächtige Peritonealsekretion, so daß das Abdomen mit Transsudat erfüllt war.

Die erhöhten Harnsäurewerte bei septischer Infektion[1]) wurden früher aus der Leukocytose erklärt, bestätigen aber auch durchaus den Parallelismus von Harnsäuremenge und Durchblutung des Splanchnikusgebietes. Es sei an dieser Stelle nochmals auf die Arbeit von Tschernoruzki[2]) hingewiesen, wo die weitgehende Analogie zwischen der harnsäurevermehrenden Nukleinsäure und der harnsäurevermehrenden septischen Infektion gezeigt wird.

Von Thorium X[3]) ist die in vielen Fällen sich zeigende Blutdrucksenkung bekannt, die Lähmung der Darmgefäße, oft einhergehend mit Diarrhöen, da nach Plesch die Ausscheidung hauptsächlich durch den Darm geschieht. Entsprechend hat sich auch die Harnsäurevermehrung gefunden (a. a. O.), wovon ich mich in dem angeführten Stundenversuch überzeugte.

Daß die Reihe der mitgeteilten Diarrhoica harnsäurevermehrend wirkt, war zu erwarten; obwohl der motorische Effekt bei weitem im Vordergrunde steht, so geht doch bei der Mehrzahl der Mittel eine sekretorische Erregung mit einher; bis zur Gastroenteritis sogar kann sich die Wirkung steigern. Da es mir nie gelang, bei den Tubera jalapae eine Steigerung der Harnsäuremenge festzustellen, auch Radix Rhei meist versagte, möchte ich annehmen, daß der sekretorische Effekt durch Anwesenheit von Adstringentien (Gerbsäuren?) völlig unterdrückt wird und lediglich der motorische übrig bleibt. Die Theorie vom Ursprung der Harnsäure aus der Muskeltätigkeit wurde auch vertreten[4]), man könnte daher aus den aufgeführten Daten auf den Gedanken kommen, daß die motorische Erregung des Darmkanals eine Harnsäurequelle erschlösse. Aber die quantitativen Verhältnisse machen das unwahrscheinlich. Bei den Diarrhoicis, wo die motorische Wirkung vorherrscht, ergeben sich weit geringere Harnsäurewerte, als bei den stark sekretorisch erregenden Mitteln, wo die motorische Wirkung sehr zurücktritt; und die diarrhoische Entleerung mehr der Ausdruck für die Überproduktion der Sekrete wie beim Atophan, bei allen sogenannten Purinen ist; im letzteren Falle

1) Vgl. Kühnau, Zeitschr. f. klin. Med. 28, S. 252, 1895.

2) Biochemische Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 353.

3) Falta, Kriser und Zehner, Münchn. med. Wochenschrr. 1912, S. 1006; Plesch, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14 und 1912, Nr. 16; derselbe, am deutschen Kongreß f. innere Med. 1912; derselbe und Karczag, Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 1363 u. 1442.

4) Vgl. H. Wiemer, a. a. O. S. 605 und Burian, Zeitschr. f. phys. Chemie 43, 532 (1905).

wird der Dickdarm mit der Rückresorption nicht ganz fertig, wegen des großen Angebotes neben einer gewissen Beschleunigung; bei den Diarrhoicis wohl mehr wegen der durch die motorische Erregung sehr verkürzten Einwirkungszeit. Im ersteren Falle werden charakteristischerweise auch bei allen exzessiveren Purinverfütterungen stets »leichter Stuhl« oder »breiige Entleerungen« gemeldet, auch wenn sie zu wiederholten Malen auftreten, während man spritzende wässerige Entleerungen nicht kennt. Der häufige Parallelismus zwischen Harnsäurevermehrung und Hyperleukocytose in peripheren Gefäßbezirken, der ja Horbaczewski zur Aufstellung seiner Theorie mit veranlaßte, findet sich auch bei den Laxantien bestätigt, so haben J. Grek und M. Reichenstein[1]) für Senna (vgl. die von mir mitgeteilten Daten die Leukocytose gefunden. Weitere Feststellung von Tatsachen über die Harnsäurevermehrung durch Diarrhoica wird uns vielleicht über den genaueren Wirkungsmechanismus derselben Neues bringen. Auch in unseren Versuchen drückt sich z. B. der Antagonismus von Rizinus und Calcium aus; wie ihn Chiari[2]) (Abführmittel und Kalkgehalt des Darmes auf Grund seiner Untersuchungen feststellte, wo er durch Rizinolsäure Calciumausschwemmung erhielt und durch Calciumverarmung Erregung des autonomen Nervensystems annimmt.

Es sei hier auch angedeutet, daß mir wiederholt bei Obstipierten ein sehr geringer »endogener« Wert auffiel, wie man ihn sonst nur bei Gichtikern kennt. Ich deute ihn als Ausdruck des spastischen Zustandes. Es scheint mir der Gichtiker den geringen »endogenen« Wert aufzuweisen, nicht weil sein Purinwechsel gestört ist, sondern weil er habituell obstipiert ist[3]). Es wird dem weiter in der Klinik nachzugehen sein.

Zur Harnsäurevermehrung durch Schwefel ist zu sagen, daß seine Wirkung wohl auf Schwefelwasserstoffbildung beruhen wird[4]), dem eine Hyperämisierung der kleinsten Gefäße zugeschrieben wird, einhergehend mit vermehrter Sekretion[5]), Darmblutungen nach großen Schwefeldosen sind bekannt[6]). Neuerdings berichtet D. Brown[7]) bei starken Schwefelwässern (Harrogate) über Harnsäurevermehrung und

1) Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 20.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1910, 63, S. 434.

3) Vgl. Minkowski, Die Gicht, S. 103, 1903.

4) Heffter, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1904. Bd. 51, S. 175 und Taegen, ebenda Bd. 69, Heft 4.

5) Vgl. H. Wood, Therap. Gaz. April 1887.

6) Regensburger, Zeitschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 479.

7) Brit. med. Journ. 1911, V.

vermehrte und beschleunigte Harnsäureausfuhr nach Hypoxanthin unter Einfluß dieser Wässer.

Der zufällig erhobene Befund der Harnsäurevermehrung nach Santonin ist ebenfalls mitgeteilt, ohne daß er sich besonders überzeugend aus der uns bekannten vielseitigen Wirkung des Mittels herleiten ließe; wohl sind danach Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle beobachtet.[1])

Die Tatsache der Harnsäurevermehrung durch Glycerin wurde schon von Horbaczewski und Kanera[2]) festgestellt. Gegen seine Erklärung, daß das Glycerin zur Synthese der Harnsäure verwandt würde, wandten sich Hermann[3]) und Fr. Göppert[4]). Rosenfeld hat den Befund ebenfalls bestätigt[5]). Der von mir mitgeteilte Fall zeigt auch Vermehrung um 25%. Die bedeutende sekretionserregende Wirkung des Glycerins wird durch seine direkte Reizung der sekretorischen Nervenenden infolge des Wasseranziehungsvermögens erklärt[6]). Es ergibt sich wohl auch eine funktionelle Beeinflussung der Zirkulation, wird doch auch von Blutdrucksenkung berichtet[7]).

Ob durch Chloral größere Harnsäureausschüttung erzielt werden kann, als in dem mitgeteilten Falle, muß noch erprobt werden; der Gefäßeffekt ließe es erwarten, die herabgesetzte Herzaktion steht dem aber entgegen[8]).

Weiter wird der Parallelismus von Pfortaderdurchblutung und Harnsäureausfuhr bestätigt durch die Mittel aus der Gruppe der Vaguserreger; beim Cholin zeigt die Patientin R. R. einmal Steigerung um 30%, das andermal um 40%. Das Ergebnis bei der Patientien K. R. ist ein treues Abbild von dem Kampf um die Aufklärung der Cholinwirkung; verminderte Harnsäureausfuhr um 50%, am nächsten Tage Vermehrung um 74% gegen die Norm, entsprechend teils die von den einen Autoren verfochtene Blutdrucksteigerung, teils die Blutdrucksenkung der andern[9]). Daß nach mehreren Tagen hindurch der Tagesharnsäurewert um ein Dezigramm höher liegt als in

---

1) Meyer-Gottlieb, a. a. O. und Schmiedeberg, 1913, S. 415.
2) Monatshefte für Chemie 7, 105, 1886.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43, 273, 1888.
4) »Über Harnsäureausscheidung«, Jahrb. f. Kinderheilkunde 51, 334, 1900.
5) Med. Klinik Nr. 50, 1911.
6) Meyer-Gottlieb, II, S. 175.
7) S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, III. Aufl., S. 63.
8) Meyer-Gottlieb, II, S. 78.
9) Vgl. Mott u. Halliburton, F. Müller, Pal, Popielski, C. Schwarz u. Lederer, Literatur bei v. Fürth; Probleme der physiol. u. pathol. Chemie 1912/13.

der Norm, bestätigt die Anschauung Gottliebs[1]), daß Cholin den Vagustonus beherrscht. Diese Untersuchung und diejenige mit Neurin, in dem Fall F. K., wo nach 0,5 g Neurin die beträchtlichen Schwankungen auftreten, die man bei gleicher Ernährung sonst nicht kennt, sprechen dafür, daß den Mitteln weniger die direkte Erregung als die Erhöhung der Erregbarkeit zukommt[2]). Ein Wort zur Neurinverabreichung. Verwandt wurde Neurin. hydrochlor. Merck. In Tier- und Selbstversuchen habe ich erst Erfahrung gesammelt. Dem verwandten Präparat kam am Menschen typische Wirkung zu bei Dosen von 30—40 mg subkutan und 80—120 mg per os. Die Wirkung ist sehr flüchtig; durch eßlöffelweise Verabreichung der Lösung 0,5 500,0 im Falle F. K. konnte sie protrahierter gestaltet werden. Zunächst treten die Symptome von seiten der Augen auf, Injektion und flüchtige Lähmung der Akkommodation, leichtes Doppeltsehen, leichter nicht wie beim Tier auffällig in Erscheinung tretender Speichelfluß, Lähmung der peripheren motorischen Nerven, am ausgesprochendsten an den Beinen. Da ich bei den Dosen weder deutliche Blutdruckänderung noch Beeinflussung der Atmung feststellen konnte (bei einem Hunde trat erst nach 10 mg subkutan pro Kilogramm Körpergewicht, Atemstillstand ein, der sich in wenigen Minuten durch Atropin völlig beheben ließ), ergäbe sich die Indikation, das Mittel bei Tetanus zu erproben. Als auffällige Erscheinung, die ich nirgends verzeichnet fand, möchte ich das Rauschgefühl erwähnen, das mir auch von den Patienten spontan als wie ein Schnapsrausch geschildert wurde. Man denkt sofort an Muskarinwirkung; dazu war aber das Präparat nicht giftig genug, man vergleiche die relativ hohen Dosen. Immerhin, wo doch nur stets geringe Mengen der Substanz vorliegen, die zu Identitätsbestimmungen kaum reichen, wo die chemische Verwandtschaft zum indifferenteren Cholin einerseits, zum Muskarin anderseits so groß ist, wird es ratsam sein, jedes Präparat erst physiologisch auszuproben.

Was Pilokarpin und Physostigmin anbelangt, schreibt Katsch (a. a. O.): »Durch die Vagusreizmittel Pilokarpin und Physostigmin wird außer einer mächtigen Motilitätssteigerung eine Hyperämie am Darm erzeugt. Auf Grund dieses Befundes gewinnt die oft ausgesprochene Vermutung[3]), daß der Vagus gefäßerweiternde Fasern für den Darm führt, an Wahrscheinlichkeit.« Die Befunde von

1) a. a. O. S. 225.

2) Vgl. Franz Müller, Pflügers Archiv 134, 1910, S. 289.

3) Vgl. H. H. Meyer und L. R. Müller, VI. Deutscher Neurolog. Kongreß Hamburg.

Katsch habe ich an meinen Bauchfensterkaninchen bestätigen können. Es ergab sich beim Menschen auch die erwartete Harnsäurevermehrung. Die Wirkung ist in den für Physostigmin mitgeteilten Fällen gering aber deutlich; es wurden auch nur kleine Dosen und per os verabreicht, so daß keine subjektive Wirkung auftrat. Für das Pilokarpin ist die Harnsäurevermehrung von Mareš (a. a. O.) und Horbaczewski[1]) festgestellt worden.

Schließlich teile ich noch Daten mit über Harnsäurevermehrung nach Strontium, Natrium bicarbonicum und nach Piperazin per os. Die Pharmakologie muß uns noch weiter helfen, bevor diese Ergebnisse zur Argumentation in meinem Sinne verwandt werden können. Ich denke an Verdrängung von Calciumjonen im Darm. Vergleiche auch das oben darüber gesagte. Deutlich aber ist, und deswegen sei es in einer Zusammenstellung über pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung auch aufgeführt, daß eine Wirkung und zwar eine sehr ausgesprochene möglich ist. Entsprechende Erfahrung mit Piperazin bei intravenöser Verabreichung hat G. Ewald aus Schlittenhelms Laboratorium[2]) beim Versuch am Hund mitgeteilt, wobei sich Vermehrung des Allantoins, der Purinbasen, des Gesamtstickstoffs ergab. Ferner Max Dohrn[3]). In dessen Tabelle 10 finden sich folgende Zahlen:

O., 67 Jahre, Sattler. Arthritis urica usw.

Harnmenge	Harnsäure
1110	0,4551
910	0,3603
690	0,2525
1730	0,5464 —1 g Piperazin intravenös
940	0,4380
940	0,3453
1430	0,5120 —1 g Piperazin intravenös
1250	0,3896
640	0,2830
950	0,4322

Diese und die von mir mitgeteilten Befunde bei Piperazin, man mag sie deuten wie man will (nebenbei größere Harnsäureausscheidung durch vergrößerte Diurese erklären zu wollen, halte ich nicht für angängig. Eine solche Gesetzmäßigkeit kennen wir nicht. Im

1) Monatshefte für Chemie 12, 322, 1891.
2) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913, Bd. XII, S. 358.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74.

Gegenteil ist mir sehr oft aufgefallen, daß beim selben Individiuum zwischen Diurese und Harnsäuremenge inverse Beziehung bestehen kann zeigen also, daß den Versuchen, wo, um die Lehre vom exogenen Purin weiter zu stützen, Purinkörper in Piperazin gelöst oder auch mit größeren Mengen von Alkalien verabreicht wurden, dann aus der Harnsäurevermehrung im Urin auf Milligramme der direkte Umsatz des »exogenen« Purins berechnet wurde, daß diesen Versuchen keine überzeugende Beweiskraft zuzuerkennen ist.

Ich habe auf dem diesjährigen Kongresse (a. o. O. S. 189) ausgesprochen, daß ich den Übergang auch nur eines einzigen Purinmoleküls zu Harnsäure leugne, daß die Purine die Harnsäure vermehren, weil sie im Darmtraktus pharmakologisch wirken. Deshalb will ich noch kurz die Frage des »exogenen« Purins hier in dieser pharmokologischen Zusammenstellung streifen. Noch heute, dünkt mich, besteht der Satz von Mares[1] zu Recht: »Bei dem positiven Ausfalle des Nukleinfütterungsversuchs Horbaczewskis braucht man ebensowenig an eine direkte Abkunft der Harnsäure aus dem Nuklein zudenken, wie man bei der Harnsäurevermehrung nach Pilokarpininjektion an eine solche Beziehung des Pilokarpins zur Harnsäure denkt.« Und 1910 schreibt derselbe Autor[2]: »Es fragt sich nun, warum die Einnahme von Fleisch eine viel größere Harnsäurevermehrung bewirkt als die Einnahme von purinfreiem Eiweiß? Diese Frage wird vielleicht denjenigen müssig erscheinen, welche es als festgestellte Tatsache hinnehmen, daß ja die Fleischpurine direkte Muttersubstanzen dieser Harnsäure, und ihre exogene Quelle sind. Ich möchte aber hier gegen die Vertreter dieser Ansichten einen Gegeneinwand erheben und auf sie die Last eines Beweises durch tatsächliche Gründe überwälzen.

Aus den Untersuchungen Pawlows[3] und seiner Schule geht hervor, das verschiedene Nahrungsmittel und Nahrungsstoffe die Arbeit der Verdauungsdrüsen in sehr ungleichem Grade anregen, und zwar je nachdem, wie es zu ihrer Verdauung nötig ist. So wird die Sekretion des Magensaftes durch einfache Proteinstoffe wie z. B. coaguliertes Eiereiweiß, Milch, ausgekochtes trockenes Fleisch ziemlich schwach angeregt. Rohes Fleisch dagegen und besonders die Extraktivstoffe des Fleisches erregen die Tätigkeit der Magendrüsen im höchsten Grade, und zwar besonders die Sekretion der Magensaftsäure, welche wohl zu den schwersten chemischen Arbeiten

1) Monatshefte f. Chemie 13, S. 101, 1892.
2) Pflügers Arch. Bd. 134, S. 86.
3) Nagels Handbuch d. Physiol. Bd. 2 (2), S. 666, 1907.

des Protoplasmas gehört. Und diese Säure bewirkt wieder durch die Duodenalschleimhaut eine Erregung der Pankreassekretion.

Auf Grund dieser Tatsachen erhebe ich also meinen Gegeneinwand: die große Harnsäurevermehrung nach Fleisch- oder Bouilloneinnahme rührt von der sehr intensiven Tätigkeit der Verdauungsdrüsen her, welche gerade durch diese Stoffe in viel höherem Grade angeregt wird als durch die bloßen Proteine der Milch, Eier und Mehlspeisen. Wenn behauptet wird, daß jene Vermehrung nur von Purinstoffen des Fleisches als direkten Muttersubstanzen der Harnsäure im Organismus herrührt, so ist dafür ein direkter Beweis zu erbringen, in welchem alle Möglichkeit jener endogen Quelle der Harnsäure in der durch die Fleischaufnahme angeregten Tätigkeit der Verdauungsdrüsen ausgeschlossen wäre.« Soweit Mareš.

Ich selbst kann nur hier wiederholen was ich am diesjährigen Kongreß für innere Medizin (a. a. O.) schon mitteilte. Der menschliche Darm zeigt nach Nukleinsäure- und Thymusverfütterung das Bild höchstgradiger sekretorischer Erregung und Hyperämie und zwar so, daß aus dem in dieser Arbeit vertretenen Parallelismus heraus auch quantitativ der Harnsäureeffekt völlig zu verstehen ist. Bleibt übrig, sich mit dem Befund Minkowskis bei Hypoxanthinverfütterung auseinanderzusetzen, dem bisher überzeugendsten Beweis für den Übergang von exogenen Purinkörpern in Harnsäure innerhalb des lebenden Organismus. Ich fand nun, daß auch dem Hypoxanthin kapillar- und gefäßlähmende und lebhaft sekretionserregende Wirkung im Darme zukommt. Wir müssen von den Pharmakologen erbitten, daß sie uns die Wirkung dieses differenten Körpers (0,1 g per os tötet ein Meerschweinchen von 300 g in wenigen Minuten), der bisher nur ein Heimatsrecht im Gebiete der Stoffwechsellehre hatte, genau analysieren, damit gezeigt werden kann, daß auch das Hypoxanthin sich unserer Gesetzmäßigkeit fügt.

Und so steht zu hoffen, daß das Studium der pharmakologischen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung, wozu vorliegende Zusammenstellung eine Anregung sein möge, auch so befruchtend auf unsere Erkenntnis einwirke, wie seit fast zwei Jahrzehnten der leitende Gedanke vom oxydativen Abbau des Purins es getan hat.

Zusammenfassung: Es wird ein kurzer Überblick gegeben über die neueren Wendungen in der Lehre von der Harnsäure.

Es werden die uns bekannten Befunde über pharmakologische Beeinflußung der Harnsäureausscheidung zusammengestellt ohne in bezug auf die strittigen vollständig sein zu wollen.

Es werden eigene Befunde mitgeteilt:

Herabsetzung der Harnsäureausscheidung durch

Kalksalze, Baryum sulfuricum, Bismutum subnitricum, Uzara, Aufhebung der Atophanwirkung durch Kalksalze, Baryum sulfuricum, Uzara, Atropin.

Erhöhung der Harnsäureausscheidung durch Senf, Arsen, Brechweinstein, Brechwurz, Colchicin, Thorium X, die Diarrhoica, Schwefel, Santonin, Glycerin, Chloralhydrat, Cholin, Neurin, Physostigmin, Strontium, Natrium bicarbonicum und Piperazin.

Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß eine deutliche, einsinnige, sofortige Wirkung in bezug auf Vermehrung oder Verminderung der Harnsäureausscheidung vor allem den schwer löslichen oder schwer resorbierbaren Stoffen, die dadurch einen lokalen Angriffspunkt im Darmrohr gewinnen, zukommt.

Es wird gezeigt, daß ein Parallelismus besteht zwischen der pharmakologisch beeinflußten Durchblutung des Pfortadergebietes, der Sekretion der Verdauungsdrüsen und andererseits der ausgeschiedenen Harnsäuremenge.

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Weintraud, in dessen Laboratorium die Arbeit ausgeführt wurde, für die Anregung zu den Atophanstudien, aus denen die vorliegende Arbeit hervorging, und für die stetige Förderung meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Roland C. Abl, zu Wien am 15. März 1883 als Sohn des Privatbeamten Franz Abl und seiner Gattin Julie, geb. Pohl. Ich bin lutherischer Konfession. Die Maturitätsprüfung legte ich an der Oberrealschule in Elberfeld Ostern 1904 ab. Durch Ergänzungsprüfung im Lateinischen erwarb ich später in Coblenz das Reifezeugnis eines Realgymnasiums. In Bonn widmete ich mich naturwissenschaftlichen Studien und promovierte mit der elektrochemischen Arbeit: »Über den Einfluß der Nichtelektrolyten auf die elektromotorische Kraft in Ketten« in der philosophischen Fakultät Dezember 1907. Dann studierte ich Medizin in Bonn, Berlin, Heidelberg, woselbst ich Herbst 1911 das Staatsexamen bestand. Die Approbation als Arzt erlangte ich am 1. Januar 1913. Als Medizinalpraktikant und Assistent war ich bis Juni 1913 am städtischen Krankenhause in Wiesbaden tätig. Seither bin ich Assistent an der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock. Meine Lehrer in der Medizin waren E. Pflüger, Bonnet, Nussbaum, Bier, Olshausen, v. Michel, Kraus, Orth, Lesser, Ziehen, Gottlieb, Krehl, Kossel, Wilms, Menge, Nissl, Kümmel, Ernst. Ihnen den gebührenden Dank.